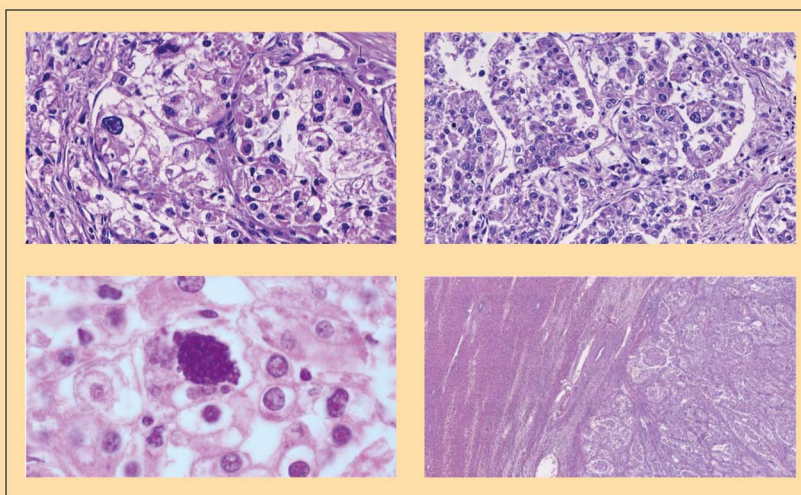




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Морфологическая картина метастаза злокачественной
периваскулярной эпителиоидно-клеточной опухоли (ПЭКомы)
в печень. Пояснения на С. 105–119
Metastasis of pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PÉCom)
to the liver morphology.
See pp. 105–119

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 2 • 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: 28.04.2023

«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://mcbrbm.com>).

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

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

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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: 28.04.2023

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

Редакционная

- Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., Хлынов И.Б., Успенский Ю.П.*
Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах РФ,
диагностические и лечебные подходы в клинической практике 7

Обзоры

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Андреев Д.Н., Голощапов О.В., Деринов А.А., Зольникова О.Ю.,
Ивашкин К.В., Киселёва О.Ю., Кирюхин А.П., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А.,
Тертычный А.С., Трухманов А.С., Ульянин А.И., Шентулин А.А., Шифрин О.С.*
Современные подходы к диагностике и лечению *Clostridioides difficile*
(*C.difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых 19

Оригинальные исследования

- Гаус О.В., Ливзан М.А.*
Особенности параметров суточной рН-импедансометрии и манометрии пищевода
высокого разрешения у пациентов с пищеводом Баррета на фоне приема
ингибиторов протонной помпы 34
- Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М-Д.Э., Королева Д.И., Привалов М.А.,
Текаева А.Х., Федоров В.Р., Прокофьев С.Г.*
Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени
разных классов по Child-Pugh 45
- Конорев М.Р., Тышевский Е.Н., Павлюков Р.А.*
Применение N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептида при проведении
трехкомпонентной антихеликобактерной терапии в период
коронавирусной инфекции COVID-19 60
- Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю.,
Богормистров И.С., Батталова А.М., Мухин И.А., Анарбаева А.А.*
Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя 70

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Широкова Е.Н.*
Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль
адеметионина в терапии 79

Клинические наблюдения

- Силаева А.С., Буеверова Е.Л., Шульпекова Ю.О.*
Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии 87
- Оконская Д.Е., Айвазян Х.А., Степанова Ю.А., Чжао А.В., Соколова Е.А.*
Кистозная форма дуоденальной дистрофии
(клиническое наблюдение) 95
- Степанова Ю.А., Айвазян Х.А., Калинин Д.В., Жаворонкова О.И.,
Широков В.С., Чжао А.В.*
Периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль (ПЭКома) поджелудочной железы
с метастазами в печень: клиническое наблюдение и обзор литературы 105

Contents

Editorial

- Vladimir T. Ivashkin, Maria S. Zharkova, Natalya V. Korochanskaya, Igor B. Khlynov, Yury P. Uspensky*
Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice 7

Reviews

- Vladimir T. Ivashkin, Igor V. Maev, Dmitry N. Andreev, Oleg V. Goloshchapov, Aleksandr A. Derinov, Oksana Yu. Zolnikova, Konstantin V. Ivashkin, Olga Yu. Kiseleva, Andrey P. Kiryukhin, Olga S. Lyashenko, Elena A. Poluektova, Aleksandr S. Tertychnyy, Aleksander. S. Trukhmanov, Anatoly I. Ulyanin, Arkadiy A. Sheptulin, Oleg S. Shifrin*
Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults (literature Review and Expert Council Resolution) 19

Original articles

- Olga V. Gaus, Maria A. Livzan*
Eating Habits, Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Laboratory Comparisons 34
- Maria Yu. Nadinskaia, Khava B. Kodzoeva, Kseniya A. Gulyaeva, Mariia-Doris E. Khen, Diana I. Koroleva, Maxim A. Privalov, Amina Kh. Tekaeva, Vladislav R. Fedorov, Sergey G. Prokofev*
Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child–Pugh Classes Liver Cirrhosis 45
- Marat R. Konorev, Elena N. Tyshevich, Roman A. Pavlyukov*
Application of N-Acetyl-Glucosaminil-N-Acetyl-Muramyl Dipeptide during Triple Component Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy in the Period of Coronavirus Infection COVID-19 60
- Sergey A. Frolov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Alexandr M. Kuzminov, Yuliya L. Trubacheva, Vyacheslav Yu. Korolik, Ilya S. Bogormistrov, Ivan A. Mukhin, Arseniy N. Ryndin, Akbermet A. Anarbaeva*
Ilaser Submucous Destruction in the Treatment of Hemorrhoids 70

National college of gastroenterology, hepatology

- Yelena N. Shirokova*
Intrahepatic Cholestasis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Role of Ademetionine in Treatment 79

Clinical cases

- Alexandra S. Silaeva, Elena L. Bueverova, Yuliya O. Shulpekova*
Duodenal Eosinophilia in Functional Dyspepsia 87
- Diana E. Okonskaya, Khachik H. Ayvazyan, Yuliia A. Stepanova, Alexey V. Zhao, Elena A. Sokolova*
Cystic Form of Duodenal Dystrophy (Clinical Case) 95
- Yulia A. Stepanova, Khachik A. Ayvazyan, Dmitry V. Kalinin, Olga I. Zhavoronkova, Vadim S. Shirokov, Alexey V. Zhao*
Pancreatic Perivascular Epithelial Cell Tumor (PEComa) with Liver Metastasis: a Case Report and Literature Review 105



Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике

В.Т. Ивашкин¹, М.С. Жаркова^{1,*}, Н.В. Корочанская², И.Б. Хлынов³, Ю.П. Успенский⁴

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

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: представить данные о распространенности различных фенотипов неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), особенностях ее диагностики и лечения в различных регионах Российской Федерации по итогам встречи главных специалистов-гастроэнтерологов.

Основное содержание. НАЖБП лидирует среди неинфекционных заболеваний печени в РФ, ее распространенность составляет 37,3 % и не имеет тенденции к снижению.

Для получения информации о разных аспектах диагностики и лечения НАЖБП было изучено мнение 18 региональных главных внештатных специалистов-гастроэнтерологов и ведущих специалистов в области заболеваний печени посредством анализа ответов на специально сформулированные для них вопросы. Была получена информация о ситуации в Уральском, Приволжском, Южном, Центральном и Северо-Западном федеральных округах. Представляет большой интерес региональная статистика по распространенности НАЖБП и ее отдельных фенотипов (стеатоз, стеатогепатит, цирроз), диагностических инструментах и лечебных подходах, которые используются в клинической практике.

Выводы. Полученная информация дает возможность усовершенствовать административные и лечебно-диагностические мероприятия в ведении пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, распространенность, фенотипы, диагностика, лечение, регионы РФ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., Хлынов И.Б., Успенский Ю.П. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>

Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice

Vladimir T. Ivashkin¹, Maria S. Zharkova^{1,*}, Natalya V. Korochanskaya², Igor B. Khlynov³, Yuri P. Uspensky⁴

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim: to present data on the prevalence of various phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the features of its diagnosis and treatment in various regions of the Russian Federation following a meeting of chief gastroenterologists.

Key points. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) holds the leading position among non-infectious liver diseases in the Russian Federation, its prevalence is 37.3 % and does not tend to decrease.

To get information on various aspects of NAFLD diagnosis and treatment, opinion of 18 chief external regional gastroenterologists and leading specialists in the field of liver diseases was studied by analyzing the responses to questions specially formulated for them. Information on the situation in the Ural, Privolzhsky, Southern, Central and North-western Federal Districts was obtained. Regional statistics on the prevalence of NAFLD and its certain phenotypes (steatosis, steatohepatitis, cirrhosis), diagnostic instruments and treatment approaches which are used in clinical practice, as well as on the most common associated conditions was presented.

Conclusions. The collected information allows to improve both administrative and treatment and diagnostic-related activities in managing patients suffering from this disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, prevalence, phenotypes, diagnosis, treatment, regions of the Russian Federation

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

For citation: Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>

Среди неинфекционных заболеваний печени в РФ и практически во всем мире на первом месте стоит неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Ее лидирующая позиция сохраняется не менее 10 лет, несмотря на активные исследования в поиске максимально эффективных лекарственных препаратов и усилий по борьбе с ее основным фоновым состоянием — ожирением / избыточным весом. Почему же никак не удается радикально справиться с этой проблемой подобно тому, как решило медицинское сообщество проблему лечения гепатита С? Ответ, вероятно, в том, что НАЖБП — мультифакторное заболевание со сложным многокомпонентным патогенезом и большим числом ассоциированных состояний. Более того, на клиническое течение НАЖБП оказывают влияние и другие факторы риска повреждения печени, которые могут присутствовать у одного и того же пациента: регулярное потребление алкоголя, прием потенциально гепатотоксичных препаратов и т.д. Для правильного подхода к пациенту с НАЖБП в условиях российской клинической практики важно понимать взгляд на эту проблему практикующих врачей из регионов нашей большой страны, отличающихся по климатическим условиям, особенностям культуры и привычкам, особенностям питания и распространенности других заболеваний. С этой целью было изучено мнение региональных внештатных специалистов — гастроэнтерологов и ведущих специалистов в области заболеваний печени о локальной статистике НАЖБП, наиболее часто встречающихся ее фенотипах, диагностических и терапевтических подходах к пациентам.

Региональным главным специалистам гастроэнтерологам и отдельным ведущим специалистам в области заболеваний печени было предложено заполнить онлайн-опросник, составленный по специальной форме. Полученные ответы на вопросы были обобщены, проанализированы

и представлены в статье. Приглашение к опросу получили 50 региональных главных внештатных специалистов. Приняли участие и предоставили свои данные 18 человек, в том числе:

1. **Алексеева Ольга Поликарповна**, главный внештатный гастроэнтеролог Приволжского федерального округа, доктор медицинских наук, профессор, директор регионального гастроэнтерологического центра на базе ОКБ им. Семашко.

2. **Бессонова Елена Николаевна**, главный внештатный гастроэнтеролог Свердловской области, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, руководитель областного гепатологического центра, доцент кафедры терапии ФПК и ПП УГМУ.

3. **Варганова Дарья Леонидовна**, главный внештатный гастроэнтеролог Ульяновской области, кандидат медицинских наук, врач ОКБ отделения гастроэнтерологии.

4. **Гайсина Эльза Асхатовна**, главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РБ, врач высшей квалификационной категории, заведующая отделением гастроэнтерологии РКБ им. Г.Г. Куватова.

5. **Долгушина Анастасия Ильинична**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Минздрава Челябинской области, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

6. **Жаркова Мария Сергеевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением 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) Минздрава России.

7. **Козлова Ирина Вадимовна**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Саратовской области, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии и пульмонологии Саратовского

государственного медицинского университета (СГМУ) им. В.И. Разумовского.

8. **Колесова Татьяна Александровна**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Самарской области, кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина.

9. **Колодей Елена Николаевна**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Нижегородской области, кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением ОКБ им. Семашко (Нижний Новгород).

10. **Корочанская Наталья Всеволодовна**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Краснодарского края, доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического центра Краевой клинической больницы № 2 (ККБ № 2), профессор кафедры хирургии № 3 Факультета повышения квалификации и последипломной подготовки специалистов (ФПК и ППС) Кубанского государственного медицинского университета (КГМУ).

11. **Мищенко Елена Валерьевна**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Белгородской области, кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, доцент кафедры госпитальной терапии НИУ БелГУ, заведующая гастроэнтерологическим отделением № 1 БОКБ им. Святителя Иоасафа.

12. **Подгороднева Елена Анатольевна**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Минздрава Оренбургской области, врач высшей квалификационной категории, врач гастроэнтерологического отделения Оренбургской областной клинической больницы № 1.

13. **Сарсенбаева Айман Силкановна**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Минздрава Челябинской области в Челябинском городском округе, г. Челябинск, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии ИДПО ФГБОУ ВО ЮГМУ Минздрава России.

14. **Симонова Жанна Георгиевна**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Кировской области, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России.

15. **Ткачев Александр Васильевич**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог Ростовской области, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней РостГМУ.

16. **Успенский Юрий Павлович**, главный внештатный специалист гастроэнтеролог г. Санкт-Петербурга, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

17. **Хлынов Игорь Борисович**, главный внештатный гастроэнтеролог Уральского федерального округа, доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии ФГБОУ ВО УГМУ.

18. **Филатова Светлана Григорьевна**, заведующая гастроэнтерологическим отделением Тамбовской областной клинической больницы имени В.Д. Бабенко. Главный внештатный гастроэнтеролог Тамбовской области.

Соответственно, были получены данные о ситуации в Белгороде и Белгородской области, республике Башкортостан, Кировской области, Краснодарском крае, Москве и Московской области, Нижегородской области, Оренбургской области, Приволжском федеральном округе (ПФО), Ростовской области, Санкт-Петербурге, Самаре и Самарской области, Саратовской области, Свердловской области, Тамбовской области, Уральском федеральном округе (УФО), Челябинске и Челябинской области.

Если мы объединим эти географические зоны в более крупные блоки, то от 4 специалистов получена информация по УФО с ее детализацией по Екатеринбург, Свердловской области, Челябинску и Челябинской области; от 7 специалистов получена информация по ПФО (Нижегородская область, Самарская область, Саратовская область, Республика Башкортостан, Кировская область, Ульяновская область, Оренбургская область); от 2 специалистов получена информация по локальной статистике из Южного федерального округа (Ростовская область, Краснодарский край); относительно Центрального федерального округа получена информация от 3 специалистов, отвечающих за Москву, Тамбовскую область, Белгород и Белгородскую область; имеются данные по Северо-Западному округу (Санкт-Петербург) от 1 специалиста.

Эпидемиология НАЖБП

Согласно опубликованным литературным данным, общая распространенность НАЖБП в мире составляет 25,2 % [1]. В России, согласно данным мультицентрового исследования DIREG2, у пациентов амбулаторного профиля распространенность НАЖБП составила 37,3 %. При этом у 80,3 % был диагностирован стеатоз, у 16,8 % — стеатогепатит, и лишь 2,9 % пациентов имели заболевание на стадии цирроза. Наиболее распространенными факторами риска в популяции НАЖБП были дислипидемия (2-го типа по Фредриксону) — 75,9 % пациентов, артериальная гипертензия — 69,9 % и гиперхолестеринемия — 68,8 % [2]. В 2019 г. получены и опубликованы данные о частоте НАЖБП в амбулаторно-поликлиническом звене одного медицинского центра, что составило 24,9 % [3]. Для жителей г. Москвы в целом (популяционное исследование) этот показатель составляет 7,4 %.

Анализ факторов риска развития НАЖБП в обычной популяции (жители крупного промышленного города) показал аналогичные исследованиям DIREG результаты: это ожирение и гиперхолестеринемия [4].

Относительно регионов РФ получить информацию о локальной статистике НАЖБП, тем более — ее фенотипов, достаточно сложно, что имеет объективные причины (принципы статистического учета и кодирования заболеваний печени).

Отдельные показатели по Центральному федеральному округу можно найти в литературе. В Московской области создан собственный регистр больных с заболеваниями печени. Этот статистический инструмент позволяет собирать информацию о диагностированных болезнях печени на любой стадии, а также оценивать вклад конкретного этиологического фактора. Количество впервые обратившихся пациентов с любой патологией печени в период с 2011 по 2017 г. составило, согласно регистру, 21 228 человек, из них число больных с ЦП любой этиологии — 2244 человека, то есть 10,5 %, цирроз вследствие НАЖБП развился у 22 пациентов, что составило 1 %. Данные по распространенности НАЖБП и ее фенотипов в настоящее время обрабатываются и готовятся к публикации [5]. Клиника им. академика В.Х. Василенко Сеченовского Университета, отделение гепатологии (г. Москва) опубликовала собственные статистические данные по анализу документации пациентов, обратившихся за медицинской помощью в 2013, 2014 и 2017 годах (всего 2459 человек); проведено сравнение их количества по нозологическим формам в каждом временном интервале. Наблюдается почти двукратное повышение как доли, так и общего количества пациентов с НАЖБП в период с 2013 по 2017 год. В 2013 г. в отделение гепатологии обратились 163 человека с данным заболеванием, в 2014 и 2017 гг. — 151 и 276 человек соответственно [6].

Результаты опроса специалистов

Первый вопрос касался распространенности НАЖБП в регионе ответственности специалиста.

Согласно результатам опроса, в ПФО распространенность НАЖБП в среднем составляет 50 % как основной и сопутствующий диагноз в амбулаторной гастроэнтерологической практике. В отдельных регионах ПФО этот показатель колеблется от 25 % (Оренбургская область) до 70 % (Самара и Самарская область), в других регионах ПФО он составляет 30 % (Нижегородская область), 38 % (Кировская область), 40 % (Республика Башкортостан). В целом эти цифры вполне сопоставимы и созвучны результатам исследования DIREG2 и распространенности НАЖБП в амбулаторной практике РФ в целом.

В Южном федеральном округе НАЖБП встречается реже: в Краснодарском крае это 17 %, из которых диагноз основного заболевания установлен

в 2 % случаев, а сочетанного — в 14,8 % случаев. В Ростовской области получить прицельную статистику не представляется возможным, поскольку все болезни печени суммированы — это 13 539 больных за 2021 год согласно кодам K70-K76 по МКБ 10.

В Уральском федеральном округе распространенность НАЖБП составляет 37 %, что также совпадает с аналогичной цифрой по РФ в целом. Более детальная информация получена по Свердловской области, где число больных с НАЖБП составляет приблизительно 1 случай на 100 госпитализированных и 8 случаев на 100 в амбулаторном звене.

Центральный федеральный округ представлен следующими данными: это клиника им. В.Х. Василенко Сеченовского Университета (Москва), где пропорция пациентов с НАЖБП составляет 30 % от обращающихся за гепатологической помощью; Тамбовская область, где есть данные только о регистрации в 2022 году 1324 случаев с НАЖБП; Белгород и Белгородская область дают информацию о том, что под наблюдением гастроэнтерологов этого региона находится 3000 человек с НАЖБП, что дает возможность описать ее фенотипы.

Данные по Северо-Западному округу представлены экспертом из Санкт-Петербурга. Согласно информации СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, в 2022 году в учреждения города обратились 10 133 пациента с заболеванием «Жировая печень или жировая дегенерация печени, не классифицированная в других рубриках (K76.0), что составляет 181 чел. на 100 000 населения и 58,5 % в структуре заболеваний печени.

Второй вопрос к специалистам звучал следующим образом: Какие фенотипы НАЖБП Вы встречаете в своей практике в процентном соотношении: стеатоз, стеатогепатит и цирроз?

В ПФО врачи в своей практике встречаются со стеатозом печени в 70 % случаев, со стеатогепатитом — в 25 %, с циррозом — в 5 %. В отдельных регионах ПФО эти показатели выглядят следующим образом. Оренбургская область: стеатоз — 70 %, стеатогепатит — 27 %, цирроз — 3 %; Самара и Самарская область: 75, 20 и 5 % соответственно; Кировская область: 85, 14 и 1 %. Общая тенденция свидетельствует о том, что чаще всего в клинической практике врачи встречаются со стеатозом печени, НАЖБП как этиологический фактор цирроза печени встречается менее чем в 5 % случаев.

В Южном федеральном округе также чаще всего встречается такой фенотип НАЖБП, как стеатоз, что представлено данными по Краснодарскому краю — это 70 %, стеатогепатит наблюдается в 24 % случаев, цирроз печени — в 6 %.

В Уральском федеральном округе распространенность фенотипов НАЖБП традиционна: стеатоз составляет 74 %, стеатогепатит — 22 %, цирроз — 4 %.

цирроз — 4 %. Более детальная информация получена по Свердловской области, где пропорция фенотипов иная, и преобладают пациенты со стеатогепатитом, их 60 %, в то время как число пациентов со стеатозом — 30 %, с циррозом — 10 %. Для Челябинской области это распределение также сохраняется: стеатоз, стеатогепатит и цирроз составляют 40, 55 и 5 % соответственно.

В Центральном федеральном округе Тамбовская область демонстрирует традиционное распределение фенотипов НАЖБП: стеатоз — 80 %, стеатогепатит — 15 %, цирроз — 5 %. Данные Белгорода и Белгородской области сопоставимы с показателями клиники им В.Х. Василенко (Москва). Стеатоз встречается реже стеатогепатита: 30 и 50 % соответственно для Белгородской

Таблица 1. Результаты опроса региональных специалистов о частоте ассоциированных с НАЖБП патологических состояний

Table 1. Results of survey among regional specialists on the incidence of NAFLD-associated pathologies

Территория ответственности (город, округ, регион)	С какими сопутствующими проблемами чаще всего ассоциируется НАЖБП в вашем регионе в процентном (%) соотношении (возможно сочетание нескольких факторов)?							
	Ожирение / избыточный вес	Сердечно-сосудистые заболевания	Нарушения в липидном спектре (в % соотношении)	Нарушения со стороны системы дыхания (ночное апноэ и т.д.)	Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата	Сочетание НАЖБП с проблемами систематического / избыточного употребления алкоголя	Сочетание НАЖБП с лекарственными / токсическими поражениями печени	Другое (просьба уточнить, что именно)
Челябинская область, Уральский федеральный округ	80	80	80	80	90	100	90	сахарный диабет
Нижегородская область	30	10	10	10	10	15	10	5
Самарская область, г. Самара	52	48	72	10	32	10	3	сочетание с СД 2 типа 36 %
Челябинская область	98	50	70	10	20	20	10	нарушения углеводного обмена
Приволжский федеральный округ	60/30/10 (нормальный вес)	50	70	5	60	20	20	ГЭРБ 40 %
Ростовская область	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных	нет данных
Белгородская область, г. Белгород	70	60	70	40	70	40	30	сахарный диабет, инсулинорезистентность 80 %
Республика Башкортостан	10	3	2	2	5	10	10	5
Кировская область	80	19	19	1	1	1	1	—
Свердловская область	80	80	80	5	10	50	50	сочетание с сахарным диабетом — 50 %
Тамбовская область	70	50	10	10	30	50	10	сахарный диабет
Краснодарский край	75	25	30–40	5	10–15	15–20	1–3	рак различной локализации — 20–25 %
Ульяновская область	30	10	7	8	25	40	8	алкоголь + ЛПП
Уральский федеральный округ	52	67	73	31	74	62	35	сочетание с ГЭРБ в 60 %
Оренбургская область	90	90	100	10	10	70	25	генетическая предрасположенность
Саратовская область	70	87	80	32	56	15	34	—
Стационар г. Москвы	90	30	70	10	20	40	10	сахарный диабет, гиперурикемия
г. Санкт-Петербург	90	80	90	10	20	30	15	воспалительные заболевания кишечника (15–20 %)

Таблица 2. Результаты опроса региональных специалистов о том, какие диагностические инструменты используются для диагноза различных фенотипов НАЖБП: стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза

Table 2. Results of survey among regional specialist on the diagnostic tools used for diagnosing different NAFLD phenotypes: steatosis, steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis

Территория ответственности (город, округ, регион)	Какие диагностические методы вы используете для постановки диагноза (можно перечислить несколько методов)?			
	*Стеатоз	*Стеатогепатит	*Фиброз	*Цирроз
Челябинская область, Уральский федеральный округ	УЗИ	лабораторные методы	эластометрия	биопсия
Нижегородская область	лабораторные методы, УЗИ	лабораторные методы, УЗИ	лабораторные методы, УЗИ	лабораторные методы, УЗИ
Самарская область, г. Самара	УЗИ, исследование липидного спектра	УЗИ, исследование липидного спектра, функциональных проб печени, углеводного обмена	УЗИ, эластометрия	УЗИ, ЦДК портальной системы, КТ брюшной полости, МРТ
Челябинская область	УЗИ	УЗИ, эластометрия, лабораторные методы	эластометрия, биопсия, лабораторные методы	эластометрия, гистологическое исследование
Приволжский федеральный округ	УЗИ	клиника, ферменты, СРБ, ферритин	Real-time эластометрия, фибротест (редко)	Real-time эластометрия, биопсия
Ростовская область	УЗИ, МРТ, лабораторные методы	УЗИ, МРТ, лабораторные методы	эластометрия	УЗИ, МРТ, лабораторные методы, ФГДС, эластометрия
Белгородская область, г. Белгород	фибросканирование, СКТ, фибротест, липидный профиль	лабораторные исследования: АСТ, АЛТ, билирубин, ГГТ, ЩФ, липидный профиль, НОМА-индекс, фибротест, фибросканирование, СКТ	фибросканирование, фибротест	лабораторные исследования: АСТ, АЛТ, билирубин, ГГТ, ЩФ, холинэстераза, липидный профиль, НОМА-индекс, фибротест, фибросканирование, СКТ, УЗИ органов брюшной полости
Республика Башкортостан	УЗИ брюшной полости, фиброзэластометрия	УЗИ брюшной полости, фиброзэластометрия	УЗИ брюшной полости, фиброзэластометрия	УЗИ брюшной полости, фиброзэластометрия, ультразвуковая доплерография печени, селезенки
Кировская область	УЗИ	УЗИ, МРТ	УЗИ, МРТ, эластометрия, пункция печени	УЗИ, МРТ, пункция печени
Свердловская область	фибросканирование, эластометрия, биохимия крови, липидный спектр	фибросканирование, эластометрия, биохимия крови, липидный спектр	фибросканирование, эластометрия, биохимия крови, липидный спектр	фибросканирование, эластометрия, биохимия крови, липидный спектр, КТ брюшной полости, ФГС
Тамбовская область	УЗИ брюшной полости	УЗИ брюшной полости	эластометрия	УЗИ брюшной полости, КТ органов брюшной полости, эластометрия
Краснодарский край	УЗИ брюшной полости, КТ при необходимости обследовать другую патологию	биохимия крови (АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ), в экспертных случаях — пункционная биопсия печени	эластометрия, в экспертных случаях — пункционная биопсия печени	УЗИ брюшной полости, КТ брюшной полости, ЭФГДС (для выявления ВРВП), ОАК (выявление анемии, лейкопении, тромбоцитопении), БАК (АЛТ, АСТ, билирубин, ГГТ, ЩФ, холинэстераза)
Ульяновская область	УЗИ, лабораторные методы (липидный спектр, маркеры цитолиза, холестаза)	УЗИ, лабораторные методы (липидный спектр, маркеры цитолиза, холестаза)	УЗИ, соноэластография, фибросканирование, неинвазивные диагностические тесты (NFS, FIB4, ELF, фибротест), биопсия печени, измерение портального давления	УЗИ, соноэластография, фибросканирование, неинвазивные диагностические тесты (NFS, FIB4), измерение портального давления, фиброскан

Окончание таблицы 2. Результаты опроса региональных специалистов о том, какие диагностические инструменты используются для диагноза различных фенотипов НАЖБП: стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза

End of table 2. Results of survey among regional specialist on the diagnostic tools used for diagnosing different NAFLD phenotypes: steatosis, steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis

Территория ответственности (город, округ, регион)	Какие диагностические методы вы используете для постановки диагноза (можно перечислить несколько методов)?			
	*Стеатоз	*Стеатогепатит	*Фиброз	*Цирроз
Уральский федеральный округ	УЗИ брюшной полости, САР	УЗИ брюшной полости, САР, биохимия крови, биопсия печени	эластометрия (фиброскан), биопсия печени	эластометрия (фиброскан), биопсия печени, ФГДС
Оренбургская область	БАК, УЗИ, фиброэластография	БАК, УЗИ, фиброэластография	БАК, УЗИ, фиброэластография	БАК, УЗИ, фиброэластография
Саратовская область	УЗИ, биохимические тесты	УЗИ, биохимические тесты, эластометрия	эластометрия	ФГДС, УЗИ, биохимия, МРТ
Стационар г. Москвы	УЗИ, КТ, эластометрия	БАК, биопсия печени	эластометрия, неинвазивные расчетные индексы	клинически
г. Санкт-Петербург	УЗИ печени, биохимия крови, оценка липидного профиля, оценка инсулинорезистентности, оценочные шкалы (индекс стеатоза печени и др.)	УЗИ печени, биохимия крови, оценка липидного профиля, оценка инсулинорезистентности, оценочные шкалы (индекс стеатоза печени и др.)	УЗИ печени, биохимия крови, оценка липидного профиля, оценка инсулинорезистентности, КТ, МРТ, фибромакс, фибросканирование (эластометрия), оценочные шкалы (шкала оценки фиброза), пункционная биопсия печени по показаниям	УЗИ печени, биохимия крови, оценка липидного профиля, оценка инсулинорезистентности, КТ, МРТ, фибромакс, фибросканирование (эластометрия), пункционная биопсия печени по показаниям

области и 20 и 50 % соответственно для клиники им В.Х. Василенко. Пропорция пациентов с циррозом печени, по данным этих специалистов, также выше: 20 % для Белгородской области и 30 % для клиники им. В.Х. Василенко. Эти отличия связаны с тем, что статистика приводится по стационарным пациентам.

Согласно данным литературы, по регистру Московской области [5] цирроз печени вследствие НАЖБП встречается в 1 % случаев.

Северо-Западный округ представлен данными из Санкт-Петербурга, где фенотипы НАЖБП распределены следующим образом: стеатоз печени — 80 %, стеатогепатит — 18 %, цирроз печени — 2 %.

Третий вопрос: С какими сопутствующими проблемами чаще всего ассоциируется НАЖБП в вашем регионе в процентном (%) соотношении (возможно сочетание нескольких факторов)?

Результаты ответов на этот вопрос представлены в таблице 1.

В качестве комментария к данной таблице нужно отметить, что эксперты работают в различных лечебных учреждениях, разных регионах РФ, что влияет на результаты ответа на вопрос.

Чаще всего НАЖБП сочетается с избыточным весом и ожирением. Для всех регионов и округов этот показатель составляет более 70 %, аналогичная

тенденция прослеживается для дислипидемии (см. табл. 1). О проблемах, связанных с ночным апноэ, сообщают приблизительно 30 % пациентов с НАЖБП, различные изменения опорно-двигательного аппарата также представлены в большинстве случаев в регионах РФ.

Поскольку помимо НАЖБП для популяции РФ актуально повреждение печени, ассоциированное с употреблением избыточного количества алкоголя, то специалистов попросили указать пропорцию пациентов с НАЖБП, имеющих, по сути, второй серьезный фактор риска повреждения печени.

По оценке специалистов, сочетание НАЖБП с избыточным употреблением алкоголя, то есть практически двойной диагноз АБП/НАЖБП, в УФО встречается более чем в 50 % случаев: по региону в целом эта цифра составляет 62 %, по Челябинску — 100 %, по Свердловской области — 50 %.

В Северо-Западном федеральном округе сочетание НАЖБП с избыточным употреблением алкоголя представлено в 30 % случаев. Эта цифра ниже в ПФО и Краснодарском крае — в среднем 20 %. Данные по Москве обобщить сложно с учетом специфики работы опрашиваемых из этих регионов специалистов. Для Белгорода и Белгородский области — 30 %.

Следующий вопрос к специалистам: какие методы используются для установления диагноза стеатоза печени, стеатогепатита, фиброза и цирроза?

Практически все специалисты для диагностики стеатоза используют УЗИ, что не противоречит международным клиническим рекомендациям; для диагностики стеатогепатита только трое из опрошенных специалистов упоминают биопсию печени; для диагностики фиброза печени широко применяется метод транзIENTной эластометрии, диагноз цирроза устанавливается в соответствии с правилами рутинной клинической практики (см. табл. 2).

В таблице 3 представлены ответы специалистов на вопросы о том, какое место в лечении НАЖБП занимает адеметионин, при каких фенотипах он назначается и в сочетании с какими препаратами используется.

Анализируя ответы, важно отметить, что в разных регионах РФ специалисты уделяют внимание тому, что изменение образа жизни пациента имеет приоритетное лечебное направление. Фармакотерапия назначается по четким показаниям, и адеметионин активно применяется на разных стадиях заболевания (при разных фенотипах). Более половины специалистов отводят адеметионину ведущее место в терапии НАЖБП («ведущее», «первое», «приоритетное», «первое у тяжелых больных», более чем у 50 % пациентов и т.п.). Также специалисты отмечают, что его роль актуальна при холестатических вариантах НАЖБП, ее сочетании с приемом избыточного количества алкоголя и лекарственным компонентом повреждения печени. Около 40 % главных специалистов отдельно отметили, что назначают адеметионин уже на ранних этапах, этапе стеатоза, при наличии изменений печеночных ферментов.

Применение адеметионина в лечении НАЖБП

Основной механизм действия адеметионина (SAM) связан с его способностью отдавать метильную группу при переметилировании и пересульфатировании, что способствует образованию глутатиона, который служит основным клеточным антиоксидантом, обезвреживающим экзо- и эндо-токсины [7]. Показано, что у пациентов с хроническим заболеванием печени синтез SAM часто снижен вследствие снижения экспрессии гена *MAT1A* и инактивации кодируемых им изоферментов MAT [8]. В эксперименте продемонстрировано, что отсутствие гена *MAT1A* приводит к повышению уровня триглицеридов, жирных кислот, в том числе окисленных, церамидов, и снижается уровень SAM и метаболитов. Немаловажно, что введение SAM обеспечивало снижение признаков неалкогольного стеатогепатита [9]. В исследовании А.Ю. Барановского и соавт. (2010) [10] показана эффективность оригинального адеметионина в терапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. В работе L. Baiming et al. (2011) [11] также

показана эффективность SAM при НАЖБП. В observationalном исследовании 62 пациента с НАЖБП были разделены на две группы, первая группа получала адеметионин в дозировке 500 мг дважды в день в течение 8 недель, группа сравнения получала витамин С 100 мг 3 раза в сутки. Результаты исследования показали, что SAM способствует снижению АЛТ, АСТ, улучшению клинической симптоматики. Авторы отметили, что SAM также влиял на показатели липидного спектра, а именно — снижал уровень триглицеридов и холестерина.

С учетом того что, по оценкам специалистов, значительная пропорция пациентов РФ имеет сочетание НАЖБП с избыточным употреблением алкоголя, актуальны данные A. Diaz Belmont et al., G. Vendemale et al. [12, 13] о том, что пероральное назначение SAM обеспечило значительное повышение уровня глутатиона в печени, причем как у пациентов с алкогольным поражением печени, так и у пациентов с патологией, не связанной с приемом алкоголя, по сравнению с плацебо.

В исследовании Z.M. Younossi et al. (2022) было показано, что утомляемость у пациентов с НАЖБП, которая, как правило, обусловлена нарушением сна, депрессией и сердечно-сосудистыми заболеваниями, может негативно влиять на качество жизни, связанное с состоянием здоровья, а также на клинические исходы, в частности, увеличивать риск смертности более чем в два раза. Поэтому важно распознавать усталость у пациентов с НАЖБП и применять эффективные методы лечения [14]. В обзоре 16 исследований с участием 3238 пациентов, где изучалось применение SAM при заболеваниях печени, проведенном К.Л. Райхельсон и соавт., было показано статистически значимое положительное влияние SAM на повышенную утомляемость. Этот эффект наблюдался независимо от пути введения и длительности применения препарата. По данным исследований, эффект SAM на утомляемость у пациентов с заболеваниями печени является дозозависимым и может сохраняться по окончании курса лечения [15].

Таким образом, тщательный анализ фенотипа НАЖБП, ассоциированных с ней состояний, особенностей географии пациентов в рамках РФ дает возможность подобрать для пациента оптимальную комбинированную или монотерапию, не забывая о том, что модификация образа жизни имеет ведущее значение в достижении профессионального успеха.

Заключение

Неалкогольная жировая болезнь печени лидирует среди неинфекционных заболеваний печени в РФ. Для эффективного решения этой проблемы необходима детальная статистическая информация по регионам нашей страны. С этой целью было изучено мнение 18 экспертов — региональных

Таблица 3. Значение адеметионина в лечении НАЖБП
Table 3. The role of ademetionine in NAFLD treatment

Территория ответственности (город, округ, регион)	5. Какое место отводится адеметионину в лечении пациентов с НАЖБП в вашей практике?	6. При каком фенотипе НАЖБП назначаете адеметионин?	7. На каком этапе ведения пациента с НАЖБП вы назначаете адеметионин?	8. Вы применяете адеметионин 1) в качестве монотерапии (просьба указать № 1 в ответе ниже); 2) в сочетании с другими препаратами (укажите, пожалуйста, цифру 2 в ответе ниже и уточните — с какими именно и почему)
Челябинская область, Уральский федеральный округ	первое	любом	начиная со стеатоза	2
Нижегородская область	большое	все	при отклонении лабораторных показателей	чаще с другими
Самарская область, г. Самара	препарат выбора — 1 место	при всех	начиная со стеатоза	1, 2 — УДХК, лечение сопутствующих заболеваний
Челябинская область	вспомогательная терапия, дополнительный компонент к рекомендациям по коррекции массы тела; при сочетании с алкогольным поражением, лекарственным поражением	стеатогепатит	на любом этапе	1, 2 — в сочетании с агПП
Приволжский федеральный округ	первое у тяжелых больных, у больных стеатогепатитом с холестазом	сочетание с АБП, внутрипеченочный холестаз	сначала у тяжелых больных (лекарственный холестаз, стеатогепатит с холестазом)	2 — (с УДХК) действие на разные патогенетические звенья
Ростовская область	ведущее	при всех	на всех	2 — УДХК
Белгородская область, г. Белгород	образ жизни, питание, физическая активность, снижение массы тела и при наличии показаний — назначение адеметионина. Чаще назначается при стеатогепатите, циррозе в рамках НАЖБП	чаще в сочетании с лекарственным, токсическим поражением печени	при умеренном и высоком цитолитическом синдроме	1
Республика Башкортостан	2	1	при изменении ферментов печени	с УДХК
Кировская область	применяется	при любом	на первых этапах	используется индивидуальный подход к пациенту
г. Санкт-Петербург	назначается при стеатогепатите, и более тяжелых фенотипах НАЖБП наряду с бигунидами, тиаозидионами, гиполипидемической терапией, УДХК, эссенциальными фосфолипидами	назначается при стеатогепатите и более тяжелых фенотипах НАЖБП. На этапе стеатоза медикаментозная терапия НАЖБП не показана	при необходимости на этапе развития стеатогепатита, фиброза и цирроза	в качестве монотерапии назначается редко. Назначается в комбинациях по поводу коморбидной патологии: как правило, такие пациенты имеют сопутствующие заболевания (метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, ЖКБ, сахарный диабет и др.), которые также требуют назначения соответствующей терапии
Тамбовская область	ведущее	стеатогепатит	на стационарном	2 — с УДХК
Краснодарский край	широко применяется — 60 %	НАСГ	на госпитальном этапе — внутривенно, при переходе на амбулаторный этап — в таблетированной форме	2 — чаще с УДХК, так как эти препараты имеют различные мишени терапевтических воздействий

Окончание таблицы 3. Значение адеметионина в лечении НАЖБП
End of table 3. The role of ademetionine in NAFLD treatment

Ульяновская область	одно из ведущих	практически при всех	стационарный + амбулаторный	в монотерапии (1) и в сочетании с препаратами УДХК (при наличии холестаза, билиарного сладжа, при наличии гиперликемии, в комплексной терапии со статинами)
Уральский федеральный округ	приоритетное	НАЖБП; сочетание НАЖБП с АБП; сочетание НАЖБП с ЛПП	амбулаторный, дневной стационар, стационар	1 (50 %) / 2 (50 %) — витамин Е или УДХК
Оренбургская область	ведущее	стеатогепатит	лечение стеатогепатита	или монотерапия, или в сочетании с УДХК
Саратовская область	54 % пациентов получают адеметионин	НАСГ	НАСГ	2 (с УДХК)
Стационары				
Стационар г. Москвы	минимальное	при сочетании с астеническим синдромом	на любой стадии в случае присоединения астенического синдрома	1
Стационар Свердловская область	минимальное	при астеническом синдроме	минимально	снижение веса, физические занятия

внештатных специалистов-гастроэнтерологов и ведущих специалистов в области заболеваний печени, полученное посредством анализа ответов на специально сформулированные для них вопросы. Была получена информация о ситуации в Уральском, Приволжском, Южном, Центральном и Северо-Западном федеральных округах. Согласно мультицентровому исследованию DIREG2, общая распространенность НАЖБП в России у пациентов амбулаторного профиля сопоставима с распространенностью НАЖБП в мире и составляет 37,3 и 25,24 % соответственно [1, 2]. Распределение НАЖБП по фенотипам в большинстве изученных в процессе опроса округов и регионов также совпадает с данными по РФ согласно исследованию DIREG2: более 50 % пациентов представлены стеатозом, около 10–20 % — стеатогепатитом, и 1–5 % — циррозом печени. Специфика работы клиники им. В.Х. Василенко, других специализированных учреждений демонстрирует большую пропорцию пациентов с тяжелыми формами НАЖБП и высокой пропорцией цирроза печени (до 30 %). Среди ассоциированных состояний преобладают избыточный вес и ожирение, дислипидемия и сердечно-сосудистые заболевания. Региональная статистика в большинстве случаев совпадает со статистикой по РФ и данными литературы в мире. Обращает внимание, что от 30 до 50 % пациентов с НАЖБП в разных регионах употребляют избыточное количество алкоголя, что заставляет искать для них особые лечебные подходы, в частности, в подборе оптимальной фармакотерапии.

Благодаря подтвержденной эффективности адеметионин может применяться у пациентов с НАЖБП на всех стадиях заболевания (стеатоз, стеатогепатит, фиброз) и прочно занимает нишу в ряду гепатотропных препаратов в современной клинической практике. Адеметионин также рекомендуется для лечения пациентов с НАЖБП и сопутствующими факторами риска. К таким факторам риска можно отнести прием алкоголя, нарушения липидного профиля: гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, наличие повышенной утомляемости. Полученные результаты представляют собой важный материал для анализа дальнейших действий по оптимизации административной, диагностической и лечебной работы.

Авторы выражают искреннюю благодарность всем специалистам, которые предоставили данные для анализа и публикации в этой статье.

Литература / References

1. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesa C.M., Toma M.M., Busteet C., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689 3
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2015;25(6):31–41 (In Russ.)].
3. Шархун О.О. Формирование кардиометаболических нарушений при НАЖБП, ассоциированной с инсулино-резистентностью: автореф. ... дис. Д-ра мед наук. М., 2019. [Shakhrun O.O. Emergence of Cardiometabolic Disorders in Patients with Insulin Resistance-Associated NAFLD. Synopsis of doctoral thesis, M., 2019].
4. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(5):36–41. [Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective out-patient diagnostics of diffuse liver diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;24(5):36–41 (In Russ.)].
5. Богомолов П.О., Мацеевич М.В., Буверов А.О., Коккина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):59–67. [Bogomolov P.O., Matsievich, A.O. Bueverov, Kokina K.Yu., Voronkova N.V., Beznosenko V.D. Liver cirrhosis in the Moscow Region: figures and facts. *Almanac of clinical medicine*. 2018;46(1):59–67]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67
6. Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луньков В.Д. и др. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):58–67. [Maevskaya M.V., Novruzbekov M.S., Borovkov I.M., Trofimova D.G., Jarkova M.S., Lunkov V.D., Lutsik K.N., Olisov O.D. Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (data analysis from two specialized centers). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):58–67]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67
7. Маев И.В. и др. Гепатопротекторный потенциал адеметионина: физиологическая роль и возможности клинического применения. *Медицинский вестник МВД*. 2013;67–72. [I.V. Mayev et al. Hepatoprotective Potential of ademetionine: Physiological Role and Possibilities of Clinical Use. *Meditsinskiy vestnik MVD (Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs)* 2013; 67–72].
8. Mato J.M., Mart nez-Chantar M.L., Lu S.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):183–189.
9. Alonso, C., Fernández-Ramos D., Varela-Rey M., Martínez-Arranz I., Navasa N., Liempd S.M.V., et al. Metabolomic Identification of Subtypes of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1449e7–1461e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.015
10. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение гептрала в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Здоровье Украины*. 2010;42–3. [Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Marchenko N.V. Use of Heptral in Non-Alcoholic Steatohepatitis Treatment. *Zdorov'e Ukrainy (Public Health in Ukraine)*. 2010; 42–43].
11. Baiming L. Observation of the efficacy of S-adenosylmethionine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatol*. 2011;16:350–351.
12. Diaz Belmont A., Dominguez Henkel R., Uribe Ancira F. SAME parenteral en el tratamiento de la hepatopatía alcohólica comparativo contra placebo [Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases]. *An Med Interna*. 1996;13(1):9–15. (In Spanish).
13. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Grazie C.L., Padova C.D., Salerno M.T., et al. Effects of Oral S-Adenosyl-L-Methionine on Hepatic Glutathione in Patients with Liver Disease. 1989;24(4):407–415. DOI: 10.3109/00365528909093067
14. Younossi Z.M., Paik J.M., Golabi P., Younossi Y., Henry L., Nader F. The impact of fatigue on mortality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Data from National Health and nutrition examination survey 2005–2010 and 2017–2018. *Liver Int*. 2022;42(12):2646–2661. DOI: 10.1111/liv.15437
15. Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Adamethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: A systematic review. *Ter Arkh*. 2019;91(2):134–142. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.00013

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, 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, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

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

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

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии и гериатрии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Natalya V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital No. 2.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

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

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

Yury P. Uspensky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.

Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Поступила: 05.03.2023 Принята: 24.03.2023 Опубликовано: 28.04.2023
Submitted: 05.03.2023 Accepted: 24.03.2023 Published: 28.04.2023



Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice

Vladimir T. Ivashkin¹, Maria S. Zharkova^{1,*}, Natalya V. Korochanskaya²,
Igor B. Khlynov³, Yury P. Uspensky⁴

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

² Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

³ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

⁴ Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aim: to present data on the prevalence of various phenotypes of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), the features of its diagnosis and treatment in various regions of the Russian Federation following a meeting of chief gastroenterologists.

Key points. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) holds the leading position among non-infectious liver diseases in the Russian Federation, its prevalence is 37.3 % and does not tend to decrease.

To get information on various aspects of NAFLD diagnosis and treatment, opinion of 18 chief external regional gastroenterologists and leading specialists in the field of liver diseases was studied by analyzing the responses to questions specially formulated for them. Information on the situation in the Ural, Privolzhsky, Southern, Central and North-western Federal Districts was obtained. Regional statistics on the prevalence of NAFLD and its certain phenotypes (steatosis, steatohepatitis, cirrhosis), diagnostic instruments and treatment approaches which are used in clinical practice, as well as on the most common associated conditions was presented.

Conclusions. The collected information allows to improve both administrative and treatment and diagnostic-related activities in managing patients suffering from this disease.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, prevalence, phenotypes, diagnosis, treatment, regions of the Russian Federation

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

For citation: Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>

Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике

В.Т. Ивашкин¹, М.С. Жаркова^{1,*}, Н.В. Корочанская², И.Б. Хлынов³, Ю.П. Успенский⁴

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»

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

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель: представить данные о распространенности различных фенотипов неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), особенностях ее диагностики и лечения в различных регионах Российской Федерации по итогам встречи главных специалистов-гастроэнтерологов.

Основное содержание. НАЖБП лидирует среди неинфекционных заболеваний печени в РФ, ее распространенность составляет 37,3 % и не имеет тенденции к снижению.

Для получения информации о разных аспектах диагностики и лечения НАЖБП было изучено мнение 18 региональных главных внештатных специалистов-гастроэнтерологов и ведущих специалистов в области заболеваний печени посредством анализа ответов на специально сформулированные для них вопросы. Была получена информация о ситуации в Уральском, Приволжском, Южном, Центральном и Северо-Западном федеральных округах. Представляет большой интерес региональная статистика по распространенности НАЖБП и ее отдельных фенотипов (стеатоз, стеатогепатит, цирроз), диагностических инструментах и лечебных подходах, которые используются в клинической практике.

Выводы. Полученная информация дает возможность усовершенствовать административные и лечебно-диагностические мероприятия в ведении пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, распространенность, фенотипы, диагностика, лечение, регионы РФ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Жаркова М.С., Корочанская Н.В., Хлынов И.Б., Успенский Ю.П. Фенотипы неалкогольной жировой болезни печени в различных регионах Российской Федерации, диагностические и лечебные подходы в клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):7–18. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-7-18>

Among non-infectious liver diseases in the Russian Federation and worldwide, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) takes the first place. Its leading position has been maintained for at least 10 years, despite active studies in search for medicinal products with maximum efficacy and efforts in controlling its main underlying condition i.e. obesity/overweight. Why is it still impossible to cope with this problem, just as the medical community solved the problem of treating hepatitis C? The response is probably that NAFLD is a multifactorial disease with complex multicomponent pathogenesis and a big number of associated conditions. Moreover, clinical course of NAFLD is also influenced by other liver damage risk factors which can be present in the same patient: regular alcohol consumption, administration of potentially hepatotoxic medicinal products, etc. To apply a correct approach to a patient with the NAFLD in the conditions of Russian clinical practice, it is important to understand the opinion of practitioners from the regions of our vast country differing in climatic conditions, cultural patterns and habits, dietary habits and prevalence of other diseases. For this purpose, opinion of external regional gastroenterologists and leading specialists in the field of liver diseases on local NAFLD statistics, its most common phenotypes, diagnostic and therapeutic approaches to patients was studied.

Chief regional gastroenterologists and leading specialists in the field of liver diseases were offered to fill in an online questionnaire compiled using a special form. The responses were generalized, analyzed and given in the article.

Fifty chief external regional specialists received an invitation to complete the questionnaire. Eighteen specialists took part in the survey and provided their data.

Information about the survey participants:

1. **Olga P. Alekseeva**, Chief gastroenterologist of the Ministry of Health of Privolzhsky Federal District, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Regional Gastroenterological Center of Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko.

2. **Elena N. Bessonova**, Chief gastroenterologist of the Ministry of Health of Sverdlovsk Region, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Physician of the Russian Federation, Head of Regional Hepatology Center, Associate Professor of Therapeutic Department, Advanced Training and Professional Retraining Faculty at Ural State Medical University.

3. **Daria L. Varganova**, Chief gastroenterologist of Ulyanovsk Region, Cand. Sci. (Med.), Physician at Gastroenterology Department of Regional Clinical Hospital.

4. **Elsa A. Gaysina**, Chief gastroenterologist of the Republic of Bashkortostan, M.D. Board certified, Head of Gastroenterology Department at Republican Clinical Hospital named after G.G. Kuvatov.

5. **Anastasia I. Dolgushina**, Chief gastroenterologist of the Ministry of Health of Chelyabinsk Region, Dr. Sci. (Med.), Head of Hospital Therapy Department at South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk.

6. **Maria S. Zhazkova**, Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department of the Clinic for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) of the Ministry of Healthcare of Russia.

7. **Irina V. Kozlova**, Chief gastroenterologist of Saratov Region, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Therapy Department, Gastroenterology

and Pulmonology Department at Saratov State Medical University (SSMU) named after V.I. Razumovskiy.

8. **Tatiana A. Kolesova**, Chief gastroenterologist of the Ministry of Health of Samara Region, Cand. Sci. (Med.), M.D. Board certified, Head of Gastroenterology Department of Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin.

9. **Elena N. Kolodey**, Chief gastroenterologist of Nizhny Novgorod Region, Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department of Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko (Nizhny Novgorod).

10. **Natalya V. Korochanskaya**, Chief gastroenterologist of Krasnodar Krai, Krasnodar, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Gastroenterological Center of Territorial Clinical Hospital No. 2 (TCH No. 2), Professor of Surgery Department No. 3 of Advanced Training and Professional Retraining Faculty at Kuban State Medical University (KSMU).

11. **Elena V. Mischenko**, Chief gastroenterologist of Belgorod Region, Cand. Sci. (Med.), M.D. Board certified, Associate Professor of Hospital Therapy Department of the National Research University Belgorod State University, Head of Gastroenterology Department of No. 1 Belgorod Regional Clinical Hospital named after St. Joasaph.

12. **Elena A. Podgorodneva**, Chief gastroenterologist of the Ministry of Health of Orenburg Region, M.D. Board certified, Physician at Gastroenterology Department of Orenburg Regional Clinical Hospital No. 1.

13. **Ayman S. Sarsenbaeva**, Chief gastroenterologist of the Ministry of Health of Chelyabinsk Region in Chelyabinsk Municipal District, Dr. Sci. (Med.), Professor of Therapeutic Department, South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

14. **Zhanna G. Simonova**, Chief gastroenterologist of the Ministry of Health of Kirovsk Region, Dr. Sci. (Med.), Head of Hospital Therapy Department at Kirovsk State Medical University of the Ministry of Health of Russia.

15. **Alexander V. Tkachev**, Chief gastroenterologist of Rostov Region, Professor, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases at Rostov State Medical University.

16. **Yury P. Uspenskiy**, Chief gastroenterologist, Dr. Sci. (Med.), Head of Faculty Therapy Department named after Professor V.A. Valdman at St. Petersburg State Pediatric Medical University.

17. **Igor B. Khlynov**, Chief gastroenterologist of Ural Federal District, Dr. Sci. (Med.), Associate

Professor of Faculty Therapy and Geriatrics at Ural State Medical University.

18. **Svetlana G. Filatova**, Head of Gastroenterology Department of Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko, Chief external gastroenterologist of Tambov Region.

Therefore, data on the situations in Belgorod and Belgorod Region, the Republic of Bashkortostan, Kirov Region, Krasnodar Krai, Moscow and Moscow Region, Nizhny Novgorod Region, Orenburg Region, Privolzhsky Federal District (PFD), Rostov Region, Saint Petersburg, Samara and Samara Region, Saratov Region, Sverdlovsk Region, Tambov Region, Ural Federal District (UFD), Chelyabinsk and Chelyabinsk Region were obtained.

If we combine these geographical areas into bigger blocks, then information was obtained from 4 specialists from the UFD with its details on Yekaterinburg, Sverdlovsk Region, Chelyabinsk and Chelyabinsk Region; information was also received from 7 specialists on PFD (Nizhny Novgorod Region, Samara Region, Saratov Region, the Republic of Bashkortostan, Kirov Region, Ulyanovsk Region, Orenburg Region); information on local statistics in the Southern Federal District (Rostov Region, Krasnodar Krai) was obtained from 2 specialists; as of the Central Federal District, the information was received from 3 specialists responsible for Moscow, Tambov Region and Belgorod and Belgorod Region, there are also data on Northwestern Federal District (Saint Petersburg) received from 1 specialist.

NAFLD Epidemiology

According to the published data, overall prevalence of NAFLD worldwide is 25.2 % [1]. In Russia, according to multicenter study DIREG2, the prevalence of NAFLD in outpatients accounted for 37.3 %. Herewith, 80.3 % of these patients were diagnosed with steatosis, while steatohepatitis was diagnosed – in 16.8 % of patients and only 2.9 % of patients had cirrhosis. The most common risk factors in the NAFLD population were dyslipidemia (Fredrickson Type II) observed in 75.9 % of patients, hypertension registered in 69.9 % of patients and hypercholesterolemia in 68.8 % of patients. [2]. In 2019 data on the incidence of NAFLD in outpatient polyclinic of one medical center were obtained which accounted for 24.9 % [3]. For the citizens of Moscow (a population-based study) this parameter accounts for 7.4 %. Analysis of the NAFLD risk factors in general population (citizens of a big industrial city) showed the results which were similar to that in

DIREG study: the risk factors included obesity and hypercholesterolemia [4].

As for the regions of the Russian Federation, it is quite difficult to obtain information on the NAFLD statistics, especially on its phenotype, which is driven by objective reasons (the principles for statistical accounting and coding liver diseases).

Individual parameters of the Central Federal District can be found in literature. In Moscow Region individual Register of Patients liver disorders was created. This statistical tool allows to collect information on diagnosed liver diseases at any stage, and to assess the contribution of a specific etiological factor. According to the Register, the number of patients who complained of any liver pathology for the first time from 2011 to 2017 was 21,228, of which the number of patients with liver cirrhosis of any etiology was 2244 (10.5 %), and 22 patients (1 %) had cirrhosis due to NAFLD. Data on NAFLD and its phenotypes prevalence are being processed and prepared for publication at present [5]. Clinics named after V.Kh. Vasilenko of the Sechenov University, Hepatology Department (Moscow) have published own statistical data on analysis of documentation of patients who sought medical attention in 2013, 2014 and 2017 (2459 patients in total); their number was compared by nosological forms at each time interval. Almost two-fold increase both in proportion and the total number of patients with NAFLD was observed from 2013 to 2017. In 2013, 163 patients sought medical advice at the Hepatology Department, in 2014 and 2017 the number was 151 and 276, respectively [6].

Results of Specialists Survey

The first question was about NAFLD prevalence in the region of a specialist's responsibility.

According to the results of the survey, in the PFD average NAFLD prevalence accounts for 50 % on average as the primary and secondary diagnosis in the outpatient gastroenterology practice. In some regions of the PFD this figure ranges from 25 % (Orenburg Region) to 70 % (Samara and Samara Region), in other regions of the PFD it accounts for 30 % (Nizhny Novgorod Region), 38 % (Kirov Region) and 40 % (the Republic of Bashkortostan). Overall, these numbers are comparable and concordant with the results of DIREG2 study and NAFLD prevalence in the outpatient practice in the Russian Federation in general.

In the Southern Federal District NAFLD is registered rarer: in Krasnodar Krai it accounts for 17 % of which primary disease was diagnosed in 2 % of cases while comorbidity was diagnosed in

14.8 %. It is not possible to obtain targeted statistics in the Rostov Region, as all liver diseases are summarized, i.e. this is 13,539 patients for 2021 according to ICD 10 diagnoses codes K70-K76.

In the Ural Federal District, the prevalence of NAFLD is 37 % which also coincides with similar number in the Russian Federation in general. More detailed information was received for Sverdlovsk Region where the number of patients with NAFLD is about 1 case per 100 patients admitted to hospital and 8 cases per 100 outpatients.

Central Federal District is presented by the following data: it is the Clinics named after V.Kh. Vasilenko at Sechenov University (Moscow), where the proportion of patients with NAFLD is 30 % of those seeking medical advice in the field of hepatology; Tambov Region where only data on reporting 1324 cases of NAFLD in 2022 are available; Belgorod and Belgorod Region provide information that 3000 patients with NAFLD are monitored by gastroenterologists in this region which allows to describe its phenotypes.

Data on the Northwestern Federal District were provided by an expert from Saint Petersburg. According to St. Petersburg Medical Informational and Analytical Center of the Healthcare Committee of Saint Petersburg, 10,133 patients sought medical advice in 2022 with "Fatty (change of) liver, not elsewhere classified" (K76.0), which accounts for 181 patients per 100,000 population and 58.5 % in the structure of liver diseases.

The second question to the specialists was as follows: Which NAFLD phenotypes do you encounter in your practice in percentage: steatosis, steatohepatitis, cirrhosis?

In the PFD doctors report steatosis in 70 % of cases, steatohepatitis – in 25 % of cases and cirrhosis – in 5 % of cases. In individual regions of the PFD these values are as follows: Orenburg Region – steatosis – 70 %, steatohepatitis – 27 %, cirrhosis – 3 %; Samara and Samara Region – 75 %, 20 %, and 5 %, respectively; Kirov Region – 85 %, 14 %, and 1 %. The overall trend indicates that most commonly doctors report steatosis in their clinical practice, NAFLD as an etiological factor of liver cirrhosis is reported in less than 5 % of cases.

In the Southern Federal District steatosis is also the most commonly reported phenotype of NAFLD which is supported by data from Krasnodar Krai, i.e. 70 %, while steatohepatitis is observed in 24 % of cases and cirrhosis in 6 % of cases.

In the Ural Federal District the prevalence of NAFLD phenotypes is conventional: steatosis accounts for 74 %, steatohepatitis accounts for 22 % and cirrhosis accounts for 4 %. More detailed information was received for Sverdlovsk

Region where the proportion phenotypes differs and patients with steatohepatitis prevail and account for 60 %, while the number of patients with steatosis is 30 % and with cirrhosis it is 10 %. For Chelyabinsk Region this distribution is as well preserved: steatosis, steatohepatitis and cirrhosis account for 40 %, 55 % and 5 %, respectively.

Central Federal District: Tambov Region demonstrates conventional distribution of NAFLD phenotypes: steatosis – 80 %, steatohepatitis – 15 %, cirrhosis – 5 %. Data from Belgorod and Belgorod Region are comparable with those from the Clinics named after V.Kh. Vasilenko (Moscow): steatosis is rarer than steatohepatitis: 30 % and 50 %, respectively for Belgorod

Table 1. Results of survey among regional specialists on the incidence of NAFLD-associated pathologies

Таблица 1. Результаты опроса региональных специалистов о частоте ассоциированных с НАЖБП патологических состояний

Area of responsibility (city, district, region)	Which comorbidities are most commonly associated with NAFLD in your region in percentage (%) (a combination of several factors is possible)?							
	Obesity / overweight	Cardiovascular diseases	Lipid spectrum disorders (percentage)	Respiratory system disorders (sleep apnea, etc.)	Musculoskeletal system disorders	A combination of NAFLD with systemic/excessive alcohol consumption	A combination of NAFLD with drug-induced/toxic liver injuries	Other (please specify)
Chelyabinsk, Ural	80	80	80	80	90	100	90	diabetes
Nizhny Novgorod Region	30	10	10	10	10	15	10	5
Samara region, Samara	52	48	72	10	32	10	3	a combination with T2DM 36 %
Chelyabinsk region	98	50	70	10	20	20	10	Carbohydrate metabolism disorders
Privolzhsky Federal District	60/30/10 (normal weight)	50	70	5	60	20	20	GERD 40 %
Rostov region	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Belgorod region, Belgorod	70	60	70	40	70	40	30	Diabetes mellitus, insulin resistance 80 %
Republic of Bashkortostan	10	3	2	2	5	10	10	5
Kirov region	80	19	19	1	1	1	1	—
Sverdlovsk Region	80	80	80	5	10	50	50	combination with Diabetes mellitus – 50 %
Tambov region	70	50	10	10	30	50	10	diabetes
Krasnodar Krai	75	25	30–40	5	10–15	15–20	1–3	Cancer of various localization – 20 to 25 %
Ulyanovsk region	30	10	7	8	25	40	8	Alcohol + DILI
Ural Federal District	52	67	73	31	74	62	35	combination with GERD in 60 %
Orenburg region	90	90	100	10	10	70	25	Genetic predisposition
Saratov region	70	87	80	32	56	15	34	—
In-patient hospital, Moscow	90	30	70	10	20	40	10	Diabetes mellitus, hyperuricaemia
Saint Petersburg	90	80	90	10	20	30	15	Inflammatory bowel disease (15 to 20 % of patients)

Table 2. Results of survey among regional specialist on the diagnostic tools used for diagnosing different NAFLD phenotypes: steatosis, steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis

Таблица 2. Результаты опроса региональных специалистов о том, какие диагностические инструменты используются для диагноза различных фенотипов НАЖБП: стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза

Area of responsibility (city, district, region)	Which diagnostic methods do you use for diagnosis (several methods can be listed)?			
	*Steatosis	*Steatohepatitis	*Fibrosis	*Cirrhosis
Chelyabinsk, Ural	Ultrasound	Laboratory methods	Elastometry	Biopsy
Nizhny Novgorod Region	Laboratory tests, ultrasound	Laboratory tests, ultrasound	Laboratory tests, ultrasound	Laboratory tests, ultrasound
Samara region, Samara	Ultrasound, lipid spectrum assay	Ultrasound, lipid spectrum assay, functional liver test, carbohydrate metabolism assay	Ultrasound, elastometry	Ultrasound, color Doppler mapping of the portal system, abdominal CT, MRI
Chelyabinsk region	Ultrasound	Ultrasound, elastometry, laboratory tests	Elastometry, biopsy, laboratory tests	Elastometry, histology
Privolzhsky Federal District	Transabdominal ultrasound	Complete blood count, enzymes, CRP, ferritin	Real-time elastometry, Fibrotest (rare)	Real-time elastometry, biopsy
Rostov region	Ultrasound, MRI, laboratory tests	Ultrasound, MRI, laboratory tests	Elastometry	Ultrasound, MRI, laboratory tests, EGD, elastometry
Belgorod region, Belgorod	Fibroscan, SCT, fibrotest, lipid profile	Laboratory tests: AST, ALT, bilirubin, GGT, ALP, lipid profile, HOMA-index, fibrotest, fibroscan, SCT	Fibroscan, fibrotest	Laboratory tests: AST, ALT, bilirubin, GGT, ALP, cholinesterase, lipid profile, HOMA-index, fibrotest, fibroscan, SCT, abdominal ultrasound
Republic of Bashkortostan	Abdominal ultrasound, fibro-elastometry	Abdominal ultrasound, fibro-elastometry	Abdominal ultrasound, fibro-elastometry	Abdominal ultrasound, fibro-elastometry, Doppler ultrasound of the liver, spleen
Kirov region	Ultrasound	Ultrasound, MRI	Ultrasound, MRI, elastography, liver biopsy	Ultrasound, MRI, liver biopsy
Sverdlovsk Region	Fibroscan, elastometry, blood biochemistry, lipid spectrum	Fibroscan, elastometry, blood biochemistry, lipid spectrum	Fibroscan, elastometry, blood biochemistry, lipid spectrum	Fibroscan, elastometry, blood biochemistry, lipid spectrum, abdominal CT, FGDS
Tambov region	Abdominal ultrasound	Abdominal ultrasound	Elastometry	Abdominal ultrasound, abdominal CT
Krasnodar Krai	Abdominal ultrasound, CT for other pathology	Biochemistry (ALT, AST, GGT, ALP), in expert cases – liver puncture biopsy	Elastometry, in expert cases – liver puncture biopsy	Abdominal ultrasound, abdominal CT, EGD (for Esophageal varices detection), CBC (detection of anemia, leukopenia, thrombocytopenia), biochemistry (ALT, AST, bilirubin, GGT, ALP, cholinesterase)
Ulyanovsk region	Ultrasound, laboratory tests, (biochemistry – lipid spectrum, cytology, cholestasis markers)	Ultrasound, laboratory tests, (biochemistry – lipid spectrum, cytology, cholestasis markers)	Ultrasound, Sonoelastography, Fibroscan, non-invasive diagnostic tests (NFS, FIB4, ELF, Fibrotest), liver biopsy, portal pressure measurement	Ultrasound, Sonoelastography, Fibroscan, non-invasive diagnostic tests (NFS, FIB4), portal pressure measurement

End of table 2. Results of survey among regional specialist on the diagnostic tools used for diagnosing different NAFLD phenotypes: steatosis, steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis

Окончание таблицы 2. Результаты опроса региональных специалистов о том, какие диагностические инструменты используются для диагноза различных фенотипов НАЖБП: стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза

Area of responsibility (city, district, region)	Which diagnostic methods do you use for diagnosis (several methods can be listed)?			
	*Steatosis	*Steatohepatitis	*Fibrosis	*Cirrhosis
Ural Federal District	Abdominal ultrasound; CAP	Abdominal ultrasound; CAP; blood biochemistry; liver biopsy	Elastometry (Fibroscan), liver biopsy	Elastometry (Fibroscan), liver biopsy, EGD
Orenburg region	Biochemistry, ultrasound, fibro elastography	Biochemistry, ultrasound, fibro elastography	Biochemistry, ultrasound, fibro elastography	Biochemistry, ultrasound, fibro elastography
Saratov region	Ultrasound, biochemical tests	Ultrasound, biochemical tests, elastometry	Elastometry	EGD, ultrasound, blood biochemistry, MRI
In-patient hospital, Moscow	Ultrasound, CT, elastometry	Biochemistry, liver biopsy	Elastometry, non-invasive calculation index	Clinical examination
Saint Petersburg	Liver ultrasound, biochemical blood test, lipid profile assessment, insulin resistance evaluation, rating scale (steatosis index, etc)	Liver ultrasound, biochemical blood test, lipid profile assessment, insulin resistance evaluation, rating scale (steatosis index, etc.)	Liver ultrasound, biochemical blood test, lipid profile assessment, insulin resistance evaluation, CT, MRI, Fibro Max test, FibroScan test (elastometry), rating scales (fibrosis rating scale), liver biopsy (if indicated)	Liver ultrasound, biochemical blood test, lipid profile assessment, insulin resistance evaluation, CT, MRI, Fibro Max test, FibroScan test (elastometry), liver biopsy (if indicated)

Region and 20 % and 50 % for Clinics named after V.Kh. Vasilenko. According to the data provided by these specialists, the proportion of patients with liver cirrhosis is higher as well: 20 % for Belgorod Region and 30 % for Clinics named after V.Kh. Vasilenko. These differences are due to the fact the statistics is provided for inpatients.

According to the literature data on the Register of Moscow Region [5], cirrhosis due to NAFLD is accounted for 1 % of cases.

Northwestern Federal District is represented by the data from Saint-Petersburg, where NAFLD phenotypes are distributed as follows: hepatic steatosis – 80 %, steatohepatitis – 18 %, liver cirrhosis – 2 %.

The third question: Which comorbidities are most commonly associated with NAFLD in your region in percentage (%) (a combination of several factors is possible).

The results of responses to this question are provided in Table 1.

As a comment to the table it should be noted that experts work in different healthcare facilities, different regions of the Russian Federation which influences the results of response to the question.

Most commonly the NAFLD is combined with overweight and obesity. For all regions and districts this parameter is over 70 %, similar trend is traced for dyslipidemia (Table 1). Issues related to sleep apnea are reported in about 30 % of patients with NAFLD, various changes in musculoskeletal system are also presented in most cases in the regions of the Russian Federation.

As besides NAFLD liver injury associated with excessive alcohol consumption is relevant for the Russian Federation population, the specialists were asked to specify the proportion of patients with NAFLD with second serious liver damage risk factor.

According to the specialists, a combination of NAFLD with alcohol consumption, i.e. dual diagnosis ALD/NAFLD accounts for more than 50 % of cases in the UFD: overall in the region the number is as high as 62 %, in Chelyabinsk it accounts for 100 % and in Sverdlovsk Region – for 50 %.

In the Northwestern Federal District, a combination of NAFLD with excessive alcohol consumption is reported in 30 % of cases. The numbers are lower in the PFD and Krasnodar Region,

i.e. 20 % on average. It is difficult to summarize data on Moscow considering the specificity of the work of specialists participating in the survey. For Belgorod and Belgorod Region this number is 30 %.

The next question to the specialists: which methods are used to diagnose hepatic steatosis, steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis?

Almost all the specialists use ultrasound for steatosis diagnosis which does not contradict with international clinical recommendations; to diagnose steatohepatitis only three specialists mention liver biopsy; to diagnose liver fibrosis transient elastometry is widely used, cirrhosis is diagnosed according to the rules of routine clinical practice (Table 2).

Table 3 provides responses of the specialists to questions about the role of ademetonine in NAFLD treatment, the phenotypes it is prescribed for and the medicinal products it is combined with.

When analyzing the responses it is important to note that in different regions of the Russian Federation specialists pay attention to the consideration that changing patient's lifestyle is a priority for medical care. Pharmacotherapy is prescribed for clear indications and ademetonine is actively used at different disease stages (for different phenotypes). More than a half of the specialists assign ademetonine the leading role in NAFLD treatment ("leading role", "first place", "highest priority", "first place in severe patients", for over 50 % of patients, etc.). Also specialists note that its role is important in cholestatic types of NAFLD, when it is combined with excessive alcohol consumption and drug-induced liver injury. About 40 % of chief specialists noted individually that they prescribe ademetonine at early stages, at steatosis stage, in case of changes in liver enzymes.

Ademetonine in NAFLD treatment

The primary mechanism of action of ademetonine (SAM) is related to its ability to donate its methyl group during transmethylation and transsulfuration, thus facilitating formation of glutathione which is the main cellular antioxidant which neutralizes exo- and endotoxins [7]. The synthesis of SAM has been often shown to be reduced in patients with a chronic liver disease due decreased *MAT1A* expression and inactivation of MAT isoenzymes coded by it [8]. The experiment demonstrated that the absence of *MAT1A* gene results in increased levels of triglycerides, fatty acids, including the oxidized ones, ceramides and in decreased SAM and metabolites levels. Of no little importance is the fact that SAM

administration provided for reduction of the signs of non-alcoholic steatohepatitis [9]. In the study by A.Yu. Baranovsky et al. (2010) [10] efficacy of original ademetonine in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis was demonstrated. The work by L. Baiming et al. (2011) [11] also demonstrated the efficacy of SAME in NAFLD. In observational study, 62 patients with NAFLD were divided into two groups with the first group receiving ademetonine 500 mg twice daily for 8 weeks and group of comparison receiving Vitamin C 100 mg 3 times daily. Study results showed that SAM facilitates the decrease of ALT, AST, improvement of clinical symptoms. Authors notes that SAM also influenced the lipid spectrum parameters, i.e. it reduced triglycerides and cholesterol levels.

Considering that according to the specialists' assessment, a significant proportion of patients in the Russian Federation has a combination of NAFLD with excessive alcohol consumption, data from A. Diaz Belmont et al., G.Vendeimale et al. [12, 13] that orally prescribed SAM provided for significant increase in glutathione hepatic levels both in patients with alcoholic liver injury and in patients with pathology not resulting from alcohol consumption vs. placebo are important.

The study by Z.M. Younossi et al. (2022) demonstrated that fatigue in patients with NAFLD which is usually attributed to sleep disorder, depression and cardiovascular diseases can have a negative impact on the health condition-related quality of life and on clinical outcomes, in particular, it can increase the risk of mortality by more than two-fold. Therefore, it is important to recognize the fatigue in patients with NAFLD and to use effective treatment methods [14]. The review of 16 studies involving 3238 patients studying SAM use in liver diseases conducted by K.L. Raikhelson et. al showed statistically significant positive impact of SAM on increased fatigue. This effect was observed irrespectively of the route of administration and the duration of the drug product use. According to the data from the studies, the effect of SAM on fatigue in patients with liver diseases is dose-dependent and can preserve after the end of treatment course [15].

Thus, a thorough analysis of NAFLD phenotype and disease-associated conditions, especially patients' geography in the Russian Federation allows to select optimal combination or monotherapy keeping in mind that lifestyle modification is of utmost importance in achieving professional success.

Conclusion

Non-alcoholic fatty liver disease holds the leading position among non-infectious liver diseases in the

Table 3. The role of ademetonine in NAFLD treatment
Таблица 3. Значение адеметионина в лечении НАЖБП

Area of responsibility (city, district, region)	5. What role does ademetonine play in treating patients with NAFLD in your practice?	6. For which NAFLD phenotype do you prescribe ademetonine?	7. At which stage of NAFLD patient management do you prescribe ademetonine?	8. Do you use ademetonine 1) as monotherapy (please specify No. 1 in the response below) 2) in combination with other medicinal products (please specify number 2 in the response below and clarify other drugs and the reasons)
Chelyabinsk, Ural	1st place	For any	Starting with steatosis	2
Nizhny Novgorod Region	Major	All	In case of laboratory abnormalities	more often in combination with other drugs
Samara region, Samara	The drug product of choice – 1st place	For all	Starting with steatosis	1, 2 – UDCA, treatment of comorbidities
Chelyabinsk region	Adjuvant therapy, additional component to recommendations on body weight management; when the disease is accompanied by alcoholic liver disease, drug-induced liver injury	Steatohepatitis	At any stage	1, 2 – in combination with GLP-1 receptor agonists
PFD	It takes the first place in treating severe patients, patients with steatohepatitis and cholestasis	Combination with ALD, intrahepatic cholestasis	In severe patients first (drug-induced cholestasis, steatohepatitis with cholestasis)	2 (with UDCA) effect on various pathogenetic components
Rostov region	Leading role	for all	At all	2 – UDCA
Belgorod region, Belgorod	Lifestyle, dietary habits, physical activity, body weight decrease if ademetonine is indicated. It is most commonly prescribed for steatohepatitis, cirrhosis accompanying NAFLD	More often prescribed for combination with drug-induced, toxic liver injury	In case of moderate to severe cytolytic syndrome	1
Republic of Bashkortostan	2	1	In case of changes in liver enzymes	with UDCA
Kirov region	It is used.	For any	at initial stages	A case-by-case approach to a patient is used
Saint Petersburg	The drug is prescribed for steatohepatitis and more severe NAFLD phenotypes, alongside with biguanides, thiazolidinediones, hypolipidemic therapy, UDCA, essential phospholipids	Indicated for steatohepatitis and more severe NAFLD phenotypes. At the stage of steatosis, drug therapy for NAFLD is not indicated.	If necessary – at the stage of development of steatohepatitis, fibrosis and cirrhosis	Rarely used as monotherapy. It is prescribed in combinations for comorbid pathology: as a rule, such patients have concomitant diseases: metabolic syndrome, cardiovascular diseases, cholelithiasis, diabetes mellitus, etc., which also require the appointment of appropriate therapy
Tambov region	Leading role	Steatohepatitis	For in-patient care	2 – with UDCA
Krasnodar Krai	The drug is widely used: 60 %	NASH	For in-patient care the drug is prescribed intravenously, when shifting to out-patient stage the drug is prescribed in the form of tablets	2, more often with UDCA as this drug products have different therapeutic targets

End of table 3. The role of ademetionine in NAFLD treatment
Окончание таблицы 3. Значение адеметионина в лечении НАЖБП

Ulyanovsk region	One of key positions	Almost for all	In-patient + Out-patient treatment	I use in as monotherapy (1) and in combination with UDCA drug products (in case of cholestasis, biliary sludge, hyperglycemia, in complex therapy with statins)
Ural Federal District	Leading role	Metabolically associated fatty liver disease; combination of NAFLD with ALD; combination of NAFLD with drug-induced liver injury	Out-patient, day hospital, in-patient	1 (50 %) / 2 (50 %) – Vitamin E or UDCA
Orenburg region	Leading role	Steatohepatitis	Steatohepatitis treatment	Either as monotherapy or in combination with UDCA
Saratov region	54 % of patients are treated with ademetionine	NASH	NASH	2 – with UDCA
In-patient hospitals				
In-patient hospital, Moscow	Minimal	In combination with asthenic syndrome	At any stage, in case of secondary asthenic syndrome	1
In-patient hospital, Sverdlovsk Region	Minimal	For asthenic syndrome	Minimum	weight decrease, physical exercise

Russian Federation. To solve this issue effectively, detailed statistical information about the regions of our country is required. For this, opinion of 18 experts who are external regional gastroenterologists and leading specialists in the field of liver diseases was studied by analyzing the responses to questions specially formulated for them. Information on the situation in the Ural, Privolzhsky, Southern, Central and Northwestern Federal Districts was obtained. According to multicenter study DIREG2, the overall prevalence of NAFLD in outpatients in Russia is comparable with NAFLD prevalence worldwide and accounts for 37.3 % and 25.24 %, respectively [1, 2]. NAFLD division into phenotypes in most districts and regions studied in the survey also complies with the data for the Russian Federation provided in DIREG2 study: over 50 % of patients have steatosis, about 10 to 20 % of patients have steatohepatitis and 1 to 5 % of patients have liver cirrhosis. The specificity of the work of the Clinics named after V.Kh. Vasilenko, and other specialized facilities demonstrate a big proportion of patients with severe forms of NAFLD and high proportion of cirrhosis (up to 30 %). Among associated conditions overweight and obesity, dyslipidemia and cardiovascular diseases prevail. In most case regional statistics coincides with the Russian Federation statistics and literature data worldwide. The fact that 30 to 50 % of patients with NAFLD in different regions consume excessive amount of alcohol which forces to search for special therapeutic approaches for them, in particular when selecting optimal pharmacological treatment, comes under notice.

Due to its confirmed efficacy, ademetionine can be used in patients with NAFLD at all disease stages (steatosis, steatohepatitis, fibrosis) and firmly occupies a niche among hepatotropic drug products in the present-day practice. Ademetionine is also recommended for treating patients with NAFLD and concomitant risk factors. Such risk factors include alcohol consumption, lipid profile disorders, i.e. hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, increased fatigue. The obtained results are important material for the analysis of further actions to optimize administrative, diagnostic and clinical work.

Authors would like to thank sincerely all the specialist who provided data for analysis and publication in this article.

References / Литература

1. Jichitu A., Bungau S., Stanescu A.M.A., Vesa C.M., Toma M.M., Busteet C., et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Comorbidities: Pathophysiological Links, Diagnosis, and Therapeutic Management. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4):689. DOI: 10.3390/diagnostics11040689 3
2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V., Trukhmanov A.S., Blinov D.V., Palgova L.K., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2015;25(6):31–41 (In Russ.)].
3. Шахрун О.О. Формирование кардиометаболических нарушений при НАЖБП, ассоциированной с инсулинорезистентностью: автореф. ... дис. Д-ра мед наук. М., 2019. [Shakhrun O.O. Emergence of Cardiometabolic Disorders in Patients with Insulin Resistance-Associated NAFLD. Synopsis of doctoral thesis, M., 2019].
4. Комова А.Г., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Принципы эффективной диагностики диффузных заболеваний печени на амбулаторном этапе. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014;24(5):36–41. [Komova A.G., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Principles of effective out-patient diagnostics of diffuse liver diseases. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;24(5):36–41 (In Russ.)].
5. Богомолов П.О., Мацеевич М.В., Буверов А.О., Коккина К.Ю., Воронкова Н.В., Безносенко В.Д. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):59–67. [Bogomolov P.O., Matsievich, A.O. Bueverov, Kokina K.Yu., Voronkova N.V., Beznosenko V.D. Liver cirrhosis in the Moscow Region: figures and facts. *Almanac of clinical medicine*. 2018;46(1):59–67]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-59-67
6. Маевская М.В., Новрузбеков М.С., Боровков И.М., Трофимова Д.Г., Жаркова М.С., Луньков В.Д. и др. Структура пациентов с гепатоцеллюлярным раком (анализ данных двух специализированных центров). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(2):58–67. [Maevskaya M.V., Novruzbekov M.S., Borovkov I.M., Trofimova D.G., Jarkova M.S., Lunkov V.D., Lutsik K.N., Olisov O.D. Structure of Patients with Hepatocellular Cancer (data analysis from two specialized centers). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(2):58–67]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-2-58-67
7. Маев И.В. и др. Гепатопротекторный потенциал адеметионина: физиологическая роль и возможности клинического применения. *Медицинский вестник МВД*. 2013;67–72. [I.V. Mayev et al. Hepatoprotective Potential of ademetionine: Physiological Role and Possibilities of Clinical Use. *Meditsinskiy vestnik MVD (Medical Bulletin of the Ministry of Internal Affairs)* 2013; 67–72].
8. Mato J.M., Mart nez-Chantar M.L., Lu S.C. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*. 2013;12(2):183–189.
9. Alonso, C., Fernández-Ramos D., Varela-Rey M., Martínez-Arranz I., Navas N., Liempd S.M.V., et al. Metabolomic Identification of Subtypes of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1449e7–1461e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.015
10. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение гептрала в терапии неалкогольного стеатогепатита. *Здоровье Украины*. 2010;42–3. [Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Marchenko N.V. Use of Heptral in Non-Alcoholic Steatohepatitis Treatment. *Zdorov'e Ukrainy (Public Health in Ukraine)*. 2010; 42–43].
11. Baiming L. Observation of the efficacy of S-adenosylmethionine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatol*. 2011;16:350–351.
12. Diaz Belmont A., Dominguez Henkel R., Uribe Ancira F. SAME parenteral en el tratamiento de la hepatopatía alcohólica comparativo contra placebo [Parenteral S-adenosylmethionine compared to placebos in the treatment of alcoholic liver diseases]. *An Med Interna*. 1996;13(1):9–15. (In Spanish).
13. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Grazie C.L., Padova C.D., Salerno M.T., et al. Effects of Oral S-Adenosyl-L-Methionine on Hepatic Glutathione in Patients with Liver Disease. 1989;24(4):407–415. DOI: 10.3109/00365528909093067
14. Younossi Z.M., Paik J.M., Golabi P., Younossi Y., Henry L., Nader F. The impact of fatigue on mortality of patients with non-alcoholic fatty liver disease: Data from National Health and nutrition examination survey 2005–2010 and 2017–2018. *Liver Int*. 2022;42(12):2646–2661. DOI: 10.1111/liv.15437
15. Raikhelson K.L., Kondrashina E.A. Adamethionine in the treatment of fatigue in liver diseases: A systematic review. *Ter Arkh*. 2019;91(2):134–142. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.00013

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — RAS Academician, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Disease Propaedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

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

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 (SechenovUniversity). Contact information: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, 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>

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.

Natalya V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Kuban State Medical University, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350012, Krasnodar, Krasnykh Partizan str., 6, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

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

Yury P. Uspensky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Faculty Therapy named after Prof. V.A. Valdman, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, St. Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Контактная информация: zharkovamaria@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350012, г. Краснодар, ул. Красных Партизан, 6, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

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

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Submitted: 05.03.2023 Accepted: 24.03.2023 Published: 28.04.2023
Поступила: 05.03.2023 Принята: 24.03.2023 Опубликовано: 28.04.2023



Современные подходы к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Д.Н. Андреев², О.В. Голощапов³, А.А. Деринов¹, О.Ю. Зольникова¹, К.В. Ивашкин¹, О.Ю. Киселёва¹, А.П. Кирюхин¹, О.С. Ляшенко^{1,*}, Е.А. Полуэктова¹, А.С. Тертычный¹, А.С. Трухманов¹, А.И. Ульянин¹, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹

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

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

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель публикации. Рассмотреть современные подходы к диагностике и лечению *C. difficile*-ассоциированной болезни у взрослых и представить материалы Экспертного совета, который состоялся 25 марта 2023 г. в Москве.

Основные положения. *C. difficile* является наиболее значимой нозокомиальной инфекцией, споры которой также широко представлены в окружающей среде. Нарушение состава микробиоты, в первую очередь при приеме антибактериальных препаратов, является ключевым этапом в развитии *C. difficile*-ассоциированной болезни. Диагностика инфекции должна проводиться только у пациентов с диареей, при этом целесообразно использовать не менее двух лабораторных методов. Препаратом выбора для первой линии лечения служит ванкомицин. В случае неэффективности консервативного лечения, а также у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией целесообразно рассмотреть вопрос о проведении трансплантации фекальной микробиоты. Пробиотический штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 оказывает прямое ингибирующее действие на токсин А *C. difficile*, способствует нормализации состава кишечной микробиоты, а также уменьшению воспалительной реакции в слизистой оболочке толстой кишки при колонизации токсигенным штаммом *C. difficile*.

Выводы. Добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 на фоне антибактериальной терапии способствует как первичной, так и вторичной профилактике *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Ключевые слова: кишечная микробиота, антибиотики, диарея, *C. difficile*, псевдомембранозный колит, видеоколоноскопия, фекальная трансплантация, пробиотики, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

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

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Андреев Д.Н., Голощапов О.В., Деринов А.А., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Киселёва О.Ю., Кирюхин А.П., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Ульянин А.И., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):19–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-19-33>

Modern Approaches to the Diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults (literature Review and Expert Council Resolution)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Dmitry N. Andreev², Oleg V. Goloshchapov³, Aleksandr A. Derinov¹, Oksana Yu. Zolnikova¹, Konstantin V. Ivashkin¹, Olga Yu. Kiseleva¹, Andrey P. Kiryukhin¹, Olga S. Lyashenko^{1,*},

Elena A. Poluektova¹, Aleksandr S. Tertychnyy¹, Aleksander S. Trukhmanov¹, Anatoly I. Ulyanin¹, Arkadiy A. Sheptulin¹, Oleg S. Shifrin¹

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

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

³I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to review the modern approaches to the diagnosis and treatment of *C. difficile*-associated disease in adults and present the resolution of the Expert Council held on March 25, 2023 in Moscow.

General provisions. *C. difficile* is the most important nosocomial pathogen which spores are also commonly found in the environment. Microbiota impairment, primarily due to the use of antibacterial drugs, is a key stage in the development of *C. difficile*-associated disease. A search for an infection should be carried out only in patients with diarrhea, and it is advisable to use at least 2 laboratory methods. The drug of choice for first-line treatment is vancomycin. If drug treatment is ineffective or the patient has recurrent clostridial infection, fecal microbiota transplantation should be considered. The probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 has a direct inhibitory effect on *C. difficile* toxin A, promotes normalization of the intestinal microbiota composition, and decreases the inflammatory reaction in colonic mucosa colonized with a toxigenic strain of *C. difficile*.

Conclusions. Addition of the probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 to antibacterial therapy promotes both primary and secondary prevention of *C. difficile*-associated disease.

Keywords: intestinal microbiota, antibiotics, diarrhea, *C. difficile*, pseudomembranous colitis, video colonoscopy, fecal transplantation, probiotics, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Conflict of interests: The Expert Council was held with the organizational support of the pharmaceutical company Biocodex.

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Andreev D.N., Goloshchapov O.V., Derinov A.A., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Kiseleva O.Yu., Kiryukhin A.P., Lyashenko O.S., Poluektova E.A., Tertychnyy A.S., Trukhmanov A.S., Ulyanin A.I., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults (literature Review and Expert Council Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):19–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-19-33>

25 марта 2023 г. в Москве под председательством академика РАН В.Т. Ивашкина состоялось заседание Экспертного совета, посвященное обсуждению современных подходов к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. Эксперты принимали участие очно и удаленно с помощью прямой трансляции, что позволило участвовать в работе совета экспертам из различных субъектов РФ (Центральный, Сибирский, Приволжский, Дальневосточный, Южный, Северо-Западный и Уральский федеральные округа РФ).

В своем вступительном слове академик РАН В.Т. Ивашкин подчеркнул высокую значимость клостридиальной инфекции для клиницистов, включая своевременную диагностику заболевания, правильную тактику ведения пациентов и рациональное применение антибактериальной терапии, что особенно проявило себя во время пандемии COVID-19.

В рамках Экспертного совета были представлены доклады по основным вопросам повестки заседания, отражающие современные представления о факторах риска, патогенезе, методах диагностики, лечения и профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни.

В начале заседания академиком РАН В.Т. Ивашкиным, профессором Е.А. Полуэктовой и А.И. Уляниным была представлена клиническая задача, наглядно демонстрирующая трудности профилактики рецидива инфекции *C. difficile*

и необходимость оптимизации мер по предотвращению ее развития.

Было приведено клиническое наблюдение пациентки 72 лет. В анамнезе отмечалось неоднократное проведение антибактериальной терапии на протяжении последних 2 лет. Последняя госпитализация с проведением антибактериальной терапии 3 месяца назад осложнилась развитием инфекции *C. difficile* легкого течения, по поводу чего проводилась терапия фидаксомицином с положительным эффектом. Объективно: температура тела 38,4 °C, со стороны органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта значимых изменений выявлено не было. В анализах крови — нейтрофильный лейкоцитоз и умеренно повышенный уровень креатинина, в анализе мочи — лейкоцитурия и бактериурия, бактериологический анализ мочи в работе. Согласно условиям задачи, принято решение начать внутривенное введение цефтриаксона для лечения инфекции мочевыводящих путей. Обсуждался вопрос о необходимости профилактического назначения ванкомицина для снижения риска рецидива клостридиальной инфекции [1].

С одной стороны, у пациентки имеются факторы риска рецидива клостридиальной инфекции (женский пол, возраст старше 65 лет, наличие хронической болезни почек, госпитализация в стационар и прием антибиотиков за последние 3 месяца, эпизод *C. difficile*-ассоциированной болезни ранее) [1, 2]. Отмечено, что риск повторных рецидивов

составляет до 65 % после каждого эпизода [3, 4]. По данным зарубежных клинических рекомендаций, пациентам с клостридиальной инфекцией в анамнезе и высоким риском повторных рецидивов рекомендовано профилактическое назначение ванкомицина в случае необходимости назначения системных антибиотиков [5]. Значимое снижение риска клостридиальной инфекции при добавлении профилактической дозы ванкомицина к основному курсу антибактериальной терапии было продемонстрировано как результатами клинических исследований [6, 7], так и по результатам метаанализа 8 ретроспективных и одного проспективного исследования (2174 пациента) (ОР = 0,263; 95 % ДИ 0,13–0,52) [8]. При этом более высокая эффективность наблюдалась на фоне продолжительности применения ванкомицина ≥ 50 % от времени приема антибиотиков (ОР = 0,41; 95 % ДИ 0,27–0,63; $P < 0,0001$) [7]. Однако различия в дизайне анализируемых исследований не позволяют однозначно трактовать полученные результаты, также отсутствует единое мнение о дозе и длительности приема ванкомицина.

С другой стороны, нельзя не учитывать неблагоприятное влияние антибиотиков на кишечный микробиом, восстановление которого после курса лечения занимает до 6 месяцев, при этом существует риск безвозвратной потери представителей нормальной микробиоты и снижения колонизационной резистентности [9]. Устойчивость к колонизации *C. difficile* обусловлена разнообразием микробных сообществ, а представители типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes* вносят существенный вклад в формирование данной резистентности [10]. Состав кишечной микробиоты при *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуется снижением содержания представителей типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [11]. В эксперименте на мышах было показано, что в долгосрочной перспективе назначение ванкомицина (в том числе в низких дозах) создает предпосылки к развитию *C. difficile*-ассоциированной болезни за счет изменения уровня *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а также приводит к накоплению пула ванкомицин-резистентных энтерококков [12]. Можно предположить, что у наблюдаемой пациентки следует ожидать нарушение состава кишечной микробиоты, вызванное как приемом цефтриаксона (с целью лечения основного заболевания), так и приемом ванкомицина (в рамках эмпирической профилактики инфекции *C. difficile*), и повышение риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе.

Профессор Е.А. Полуэктова посвятила свой доклад современному взгляду на патогенез *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Споры *C. difficile* широко представлены в окружающей среде благодаря наличию многослойной защитной оболочки, позволяющей выживать в неблагоприятных условиях до 6 месяцев

[13]. Источником служат многие предметы окружающей среды, а также продукты питания [14–16]. Однако в настоящее время не зарегистрировано подтвержденных случаев заражения инфекцией через продукты питания. Источником токсигенных штаммов могут быть домашние (собаки и кошки) и сельскохозяйственные животные, а также человек, выписанный из больницы, где он получал лечение по поводу инфекции *C. difficile* [14, 17, 18]. В целом риск инфицирования нетоксигенными штаммами *C. difficile* взрослых здоровых лиц составляет около 15 %, токсигенными — около 10 %. Среди госпитализированных пациентов токсигенными штаммами инфицированы около 15 % [19].

Инфекция передается фекально-оральным путем. Помимо развития симптомов болезни, возможны транзитное обнаружение токсигенных штаммов без клинических проявлений или персистирующая колонизация. Клинические симптомы возникают при плотности микробных клеток *C. difficile* более 10^8 колониеобразующих единиц в 1 мл (КОЕ/мл). Развитие клинической картины обусловлено продукцией токсигенным штаммом токсинов А (TcdA), В (TcdB) и бинарного токсина (CDTa), под действием которых нарушение проницаемости на уровне эпителиальных клеток и межклеточных контактов приводит к образованию цитокинов и хемокинов, привлечению макрофагов и нейтрофилов, разрушению эпителиального слоя и формированию «псевдомембран» [14, 20]. Сценарий развития инфекции зависит от состава кишечной микробиоты, состава метаболома и сохранности адаптивного иммунного ответа.

Созревание спор до вегетативной формы происходит в дистальном отделе тонкой кишки за счет комбинированного воздействия солей первичных желчных кислот (таурохолат, гликохолат) и глицина. Вторичные желчные кислоты, в частности дезоксихолевая кислота, ингибируют этот процесс. Важную роль в биотрансформации желчных кислот играют ферменты, продуцируемые только кишечной микробиотой. Под влиянием гидролаз желчных кислот, синтезируемых *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, соли первичных желчных кислот вновь преобразуются в первичные желчные кислоты. *Clostridium clusters* XIVa и XI продуцируют фермент 7 α -дегидроксилазу, под влиянием которого первичные желчные кислоты преобразуются во вторичные. Поэтому нарушение состава микробиоты увеличивает риск развития клостридиальной инфекции [21].

В толстой кишке вегетативные формы *C. difficile* локализуются в наружном слое слизи, покрывающей эпителиальные клетки, где размножаются и меняют микробный состав [22]. У пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью снижено разнообразие кишечной микробиоты, количество продуцентов 7 α -дегидроксилазы и короткоцепочечных желчных кислот. У бессимптомных носителей такие изменения выражены в меньшей

степени. Предполагается, что состав микробиоты, в котором содержится меньше *Proteobacteria*, но больше *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, а также больше *Lachnospiracae* и *Clostridium scindens*, препятствует росту *C. difficile*, что связано с продукцией короткоцепочечных жирных кислот [14]. Ацетат способствует повышению экспрессии антимикробных пептидов и уменьшению влияния токсина А *C. difficile* на колоноциты за счет активации клеток иннатной иммунной системы. Бутират увеличивает экспрессию белков, формирующих плотные контакты (клаудин-1, окклюдин), а также стабилизирует фермент hypoxia-inducible factor (HIF-1), что способствует сохранению функции эпителиоцитов в условиях воспаления. Валериат ингибирует превращение спор в вегетативные клетки и может уменьшать количество КОЕ *C. difficile* на 95 %. В то же время повышение на фоне приема антибиотиков содержания сукцината, продуцируемого *Bacteroidetes thetaiotaomicon*, индуцирует увеличение КОЕ *C. difficile* [23].

Нарушение пула фолликулярных Т-хелперных клеток, располагающихся в мезентериальных лимфатических узлах, способствует нарушению формирования гуморального иммунитета. Снижение образования В-клеток памяти, ответственных за быстрый иммунный ответ и выработку иммуноглобулинов при повторном введении того же агента, а также возможный иммунодефицит, касающийся содержания IgA, IgM, IgG, увеличивают вероятность рецидивов клостридиальной инфекции [24].

Совместный доклад **О.С. Ляшенко** и **А.П. Кирюхина** был посвящен методам диагностики *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Отмечено, что к основным диагностическим критериям относят характерную клиническую картину, данные анамнеза и лабораторного исследования образцов стула. Ключевыми моментами при оценке анамнеза служат исключение других причин диареи — как основного клинического симптома — и выявление факторов риска развития или рецидива инфекции (особенно антибиотикотерапии) [25, 26].

С целью предотвращения гипердиагностики и необоснованного лечения для лабораторной диагностики рекомендовано использовать образцы стула только у лиц с впервые возникшей в течение 24 часов диареей неясного генеза [5, 26–28]. В повседневной практике применяются молекулярно-генетический (на основе полимеразной цепной реакции) и серологические (на основе иммуноферментного и иммунохимического анализа) лабораторные методы. Ни один из них не подходит в качестве единственного диагностического инструмента ввиду различий в определяемых маркерах инфекции (токсины, фермент глутаматдегидрогеназа или гены, кодирующие токсины) и, соответственно, чувствительности и специфичности. Основной целью лабораторного исследования служит дифференциация между активной инфекцией

и колонизацией, что определяет необходимость лечения. В связи с этим рекомендовано использовать не менее двух методов [5, 25–29].

Общий и биохимический анализы крови проводятся для оценки тяжести эпизода клостридиальной инфекции [5, 26, 28]. Методы визуализации органов брюшной полости (УЗИ, обзорная рентгенография органов брюшной полости, МСКТ с внутривенным и пероральным контрастированием) относятся к дополнительным методам исследования и позволяют своевременно выявить осложнения [25–27].

Видеоколоноскопия с биопсией также не является основным методом диагностики. Отмечено, что эндоскопическая картина не всегда коррелирует с клинической картиной, особенно при рефрактерной, рецидивирующей форме. «Классический» вариант псевдомембранозного колита (ПМК) включает наличие псевдомембран (множественные, различного цвета, от кремового до желтоватого, смещающиеся при воздействии, слизистая оболочка под ними гиперемирована и отечная). Язвы, при их наличии, бывают чаще линейными и носят поверхностный характер. Этиологическими факторами образования псевдомембран могут служить не только токсигенная *C. difficile*, но также *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter*, цитомегаловирус, а также ишемический колит, но эндоскопические классификации пока не разработаны [27, 30–32].

«Неклассический» вариант характеризуется очаговой гиперемией, отеком слизистой оболочки, эрозиями с перифокальным венчиком гиперемии, что также наблюдается в фазе стихающего обострения заболевания.

При сочетании инфекции *C. difficile* с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) или диверсионным колитом доминирует эндоскопическая картина основного заболевания, что представляет особую сложность в диагностике. В таком случае одним из признаков инфекции может служить наличие вязкой, неспецифичной желтоватой слизи на стенках кишки, а при диверсионном колите — изменения по типу «матовости» слизистой оболочки и отсутствие капиллярного рисунка.

В целом видеоколоноскопия с биопсией показана в случае высокой вероятности наличия клостридиальной инфекции, а также при негативных лабораторных тестах у пациентов с диареей. Это позволяет исключить другие причины диареи, но многие эксперты полагают, что видеоректоскопии для постановки диагноза будет достаточно [5].

В своем выступлении профессор **А.С. Тертычный** подробно остановился на морфологической диагностике инфекции *C. difficile* и псевдомембранозного колита (ПМК).

Основным макроскопическим проявлением ПМК является образование очаговых или диффузных наложений фибринозного экссудата на поверхности

слизистой оболочки диаметром от нескольких миллиметров до 1–2 см. Патологические изменения локализуются преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, однако у одной трети больных — только в проксимальной части толстой кишки. Тонкая кишка также может вовлекаться в патологический процесс. При прогрессировании процесса наложения сливаются и полностью покрывают поверхность слизистой оболочки, которая подвергается некрозу и при отторжении экссудата становится изъязвленной, в таких случаях проведение дифференциального диагноза с ишемическим колитом становится затруднительным [33].

По мнению ряда авторов, диагноз ПМК может быть с уверенностью установлен при морфологическом исследовании биоптатов, и в этом случае даже не требуется данных об использовании антибиотиков и/или обнаружения *C. difficile* и ее токсинов [34]. Это утверждение справедливо для 2-й стадии ПМК, но не всегда возможно в 1-ю и 3-ю стадии. Гистологически принято выделять три типа поражений при ПМК, переходящих один в другой, которые, однако, не всегда отражают нарастание тяжести клинических проявлений заболевания [35].

Первый тип представлен мелкими поверхностными эрозиями на участках между двумя рядом расположенными криптами. Обычно на поверхности определяется скопление ядерной пыли, лейкоцитов и слизи. В собственной пластинке, непосредственно в зоне эрозии, отмечается отек с расширением просвета капилляров и мелкими скоплениями лейкоцитов. Отдельные крипты могут содержать лейкоциты, и может наблюдаться субэпителиальное скопление эозинофильных масс. Непораженные клетки покровного эпителия часто начинают формировать очаговые скопления, выступающие над поверхностью в виде почкующихся выростов, придающих ей неровные очертания. Обнаружение таких минимальных изменений может явиться первым доказательством ПМК, но неправильная их интерпретация приводит к заключению о ПМК при наличии аденом. При проведении дифференциальной диагностики с ВЗК следует обращать внимание на наличие регенераторной перестройки крипт и высокую плотность воспалительного инфильтрата, что не характерно для ПМК.

Второй тип служит классическим морфологическим проявлением ПМК и соответствует эндоскопической картине. Между зонами наложений слизистая оболочка остается практически неизменной. Обнаруживаются группы пораженных крипт, обычно 2–3, каждая из них захватывает 2–6 крипт в отдельном биоптате. Крипты предстают с резко расширенным просветом, в них отмечаются десквамация эпителия в верхних отделах и скопление на поверхности экссудата, перекрывающего устье крипты. В экссудате обнаруживаются фибрин, слизь и лейкоциты [36]. В некоторых случаях выявляются микротромбы и лейкоциты в капиллярах. Для проведения дифференциального

диагноза с ишемическим колитом следует обратить внимание на отсутствие подобных изменений в интактной слизистой оболочке. Изменения в криптах не выходят за пределы базальной мембраны.

В 3-ю стадию происходит некроз слизистой оболочки, эндоскопические наложения могут захватывать практически всю ее поверхность. При тотальном некрозе и изъязвлении слизистой оболочки данные биопсии могут быть неинформативными, так как любой тяжелый процесс может протекать с подобными изменениями. Иногда среди некротизированной слизистой оболочки могут обнаруживаться тени крипт с характерными для ПМК изменениями формы. Подобная форма крипт может наблюдаться и при ишемическом колите, для которого также характерны обнаружение гиалиноза собственной пластинки слизистой, атрофия крипт, очаги кровоизлияний. Некроз при ишемическом колите захватывает всю крипту целиком. Обнаружение распространенных микротромбов, не имеющих четкой привязки к зонам изъязвления, крайне подозрительно в отношении ишемического колита. В то же время при ПМК могут обнаруживаться микротромбы, что связывается с действием экзотоксина. Это объясняет возможное сходство ПМК и ишемического колита, а также тот факт, что ПМК длительное время считали вариантом ишемического колита.

Доклад профессора О.С. Шифрина был посвящен клинической картине *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Оценка выраженности клинических симптомов у пациентов с клостридиальной инфекцией имеет важное значение в реальной клинической практике. При наличии соответствующей клинической картины и явных причинных факторов развития заболевания лечение может назначаться до получения данных лабораторных исследований, а иногда и вопреки им [11, 27, 28].

Бессимптомное носительство характеризуется отсутствием диареи, но наличием токсигенного штамма *C. difficile* и широко распространено в популяции (до 3 % здорового населения), с существенным возрастанием частоты у госпитализированных лиц (до 30 %), особенно длительно находящихся в стационаре (до 50 %) [28]. В данном случае лечение не требуется, но, например, при госпитализации в отделение трансплантологии или при наличии тяжелой сопутствующей патологии возможен скрининг на наличие этой инфекции. Такой подход может снизить необходимость назначения антибактериальной терапии с целью профилактики развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [5].

Легкое течение *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуется диареей (полуоформленный стул не более 3 раз в день). При среднетяжелом течении диарея более выражена (жидкий стул, тип 6–7 по Бристольской шкале, не менее 3 раз в сутки) и присутствуют другие клинические

симптомы, такие как абдоминальная боль, умеренная лихорадка. Могут также наблюдаться тошнота, снижение аппетита, умеренная болезненность при пальпации живота. При тяжелом течении заболевания выраженная многократная диарея сочетается с гектической лихорадкой. К дополнительным клиническим признакам относятся абдоминальная боль, общая слабость, тошнота, сухость слизистых оболочек, снижение тургора кожи. Наибольшую угрозу в плане жизненного прогноза представляет осложненная форма заболевания, при которой возникает органная недостаточность. У пациентов развиваются артериальная гипотония, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, возможен шок. Характерно также развитие токсической дилатации толстой кишки. Пациенты должны наблюдаться в отделении реанимации и интенсивной терапии [25, 27, 28, 37, 38].

Часто клостридиальная инфекция осложняет течение ВЗК. Сложность в диагностике в этих случаях возникает в связи со сходными клиническими проявлениями обоих заболеваний.

Следует отметить высокую частоту рецидивов клостридиальной инфекции, которая объясняется возможностью спорообразования. Частота рецидива после первой атаки составляет 10–35 %, а частота повторных рецидивов — 40–65 % [3, 4, 28]. Не каждая клиническая ситуация, связанная с диареей у инфицированных больных, объясняется развитием *C. difficile*-ассоциированной болезни, но может быть связана с иным, имевшимся и ранее у пациента заболеванием, протекающим со сходными симптомами (синдром раздраженного кишечника, целиакия, микроскопический колит и т. д.). В таких случаях следует оценивать эффективность терапии клостридиальной инфекции, тщательно изучать анамнез пациента, отслеживать течение заболевания без назначения этиотропной терапии.

Важно также выделять внебольничные и внутрибольничные формы *C. difficile*-ассоциированной болезни. Если заболевание возникает в стационаре через 4 дня после госпитализации пациента и в течение первых 4 недель после выписки из стационара, то эти случаи рассматриваются как внутрибольничные, что может требовать особых дополнительных организационных мероприятий по профилактике возможностей развития внутрибольничной инфекции [25, 28].

О.Ю. Киселёва представила клиническое наблюдение из практики.

У пациента Ф. в конце октября 2022 года при обследовании в рамках диспансерного наблюдения (эзофагогастроскопия, колоноскопия) был выявлен антральный поверхностный гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Проведение эрадикационной терапии, включавшей амоксициллин и кларитромицин, осложнилось на 3-й день лечения развитием диареи до 7 раз в сутки. После отмены антибиотиков снизилась частота стула, но не уменьшился его объем. У пациента нарастала общая слабость, отмечалось

повышение температуры до фебрильных цифр. При дополнительном обследовании в кале были выявлены токсины А и В *C. difficile*. Пациент был госпитализирован в стационар, где состояние продолжало ухудшаться несмотря на назначение ванкомицина в дозе до 2 г в сутки и фидаксомицина, а также проведение фекальной трансплантации. Заболевание протекало с развитием эксикоза 3-й ст., синдрома системной воспалительной реакции, белково-энергетической недостаточности, сердечной недостаточности, полисерозита (гидроторакса, асцита, периферических отеков), острой печеночной недостаточности, тромбоза глубоких вен нижних конечностей, что потребовало перевода больного в отделение реанимации и интенсивной терапии, а также назначения дополнительной антибактериальной и антикоагулянтной терапии.

С учетом быстрого развития псевдомембранозного колита, по данным неполной колоноскопии, для снижения механической нагрузки на кишечник и риска развития перфорации полого органа, коллегиально было принято решение о проведении илеостомии, после чего были продолжены антибактериальная терапия (двойная антибактериальная и противогрибковая), таргетное введение ванкомицина в толстую кишку, коррекция альбумина, электролитов, специальное диетическое питание. На фоне лечения была достигнута стойкая положительная динамика — снижение отеочного синдрома, уменьшение вздутия живота, нормализация стула, улучшение лабораторных показателей.

Однако после выписки у пациента сохранялись выраженная общая слабость, одышка при минимальной физической нагрузке, отделяемое из стомы с остатками непереваренной пищи, отмечалось резкое снижение веса. В январе 2023 г. обратился на консультацию в клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко и был госпитализирован. Тяжесть состояния пациента была обусловлена выраженностью синдрома избыточного бактериального роста, трофологической недостаточностью, мальабсорбцией, водно-электролитными нарушениями, дефицитом витаминов, симптомами гипоксемии. В условиях клиники проводились нутритивная поддержка, корректирующая инфузионная терапия, терапия витаминами группы В, ферментными препаратами, антикоагулянтная терапия, противовоспалительная терапия месалазином, терапия диоктаэдрическим смектитом. К лечению был добавлен ванкомицин внутрь в дозе 2 г в сутки в связи с выявленными токсинами А, В и бинарным токсином *C. difficile* по результатам двукратного тестирования отделяемого по илеостоме.

На фоне терапии состояние пациента значительно улучшилось. Двукратно получен отрицательный результат анализа кала на токсины *C. difficile*. 09.02.2023 была выполнена реконструктивно-восстановительная операция с ликвидацией илеостомы и формированием илео-илеоанастомоза бок в бок.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует тяжесть течения *C. difficile*-ассоциированной болезни и еще раз подчеркивает важность рационального применения антибактериальной терапии, особенно у лиц пожилого возраста.

В докладе **академика РАН профессора И.В. Маева** и **Д.Н. Андреева**, посвященном современным подходам к лечению инфекции *C. difficile*, было отмечено, что согласно проекту последних клинических рекомендаций по *C. difficile*-ассоциированной болезни основными целями лечения являются клиническое улучшение, нормализация лабораторных показателей, данных инструментальных методов визуализации брюшной полости (при наличии их изменений), регресс эндоскопической картины (при ПМК), а также предотвращение рецидива заболевания [39]. В целом пациентам рекомендуется отмена принимаемой антибактериальной терапии, служащей фактором риска, для улучшения клинического ответа на лечение и снижения риска рецидивов [25, 28]. Лечение *C. difficile*-ассоциированной болезни при ее легком или среднетяжелом течении и первой атаке должно проводиться с использованием стандартной дозы ванкомицина в течение 10 дней или метронидазола в течение 10–14 дней. Последний должен использоваться при отсутствии возможности назначения ванкомицина в качестве препарата первой линии лечения [5, 27, 28, 38]. В целом ряде исследований, проведенных к настоящему времени, было показано преимущество ванкомицина над метронидазолом [40, 41]. Ванкомицин также показан пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни тяжелого течения в качестве препарата первой линии лечения, тогда как в качестве альтернативы следует рассматривать парентеральное применение метронидазола [25, 27, 28, 39]. Пациентам с первым рецидивом клостридиальной инфекции рекомендуется назначение ванкомицина в режиме постепенного снижения дозы или пульс-терапии (125 мг четыре раза в день в течение первых 10–14 дней, затем по 125 мг два раза в день в течение 7 дней, затем 125 мг один раз в день в течение 7 дней, а затем по 125 мг каждые 2 или 3 дня в течение 2–8 недель), если для лечения первого эпизода применялся стандартный курс ванкомицина или метронидазола [25, 28, 38, 39].

Также были приведены данные об эффективности трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ). ТФМ достоверно эффективнее медикаментозной терапии в лечении рецидивирующей клостридиальной инфекции (ОР 2,41; 95 % ДИ 1,20–4,83), однако эффективность ТФМ и медикаментозной терапии значимо не различается при лечении первого эпизода (ОР 1,0; 95 % ДИ 0,72–1,39) [3]. Метаанализ 23 РКИ (1357 пациентов) также продемонстрировал достоверную эффективность ТФМ у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией, при этом эффективность при повторных проведениях ТФМ составляет

93 %, а при однократном — 78,7 % ($p < 0,001$) [42]. По данным метаанализа 61 исследования (5099 пациентов), частота серьезных нежелательных явлений, связанных с ТФМ, составляет менее 1 % [43].

Было отмечено, что в случае осложненного течения заболевания при неэффективности консервативной терапии показан консилиум с участием хирурга для определения дальнейшей тактики ведения [25, 28].

Доклад **профессора А.С. Трухманова** был посвящен роли пробиотиков при инфекции *C. difficile*.

Автор подчеркнул, что у пациентов с инфекцией *C. difficile* изменен состав кишечной микробиоты, особенно при наличии клинических симптомов, а также в зависимости от продуцируемого *C. difficile* токсина [46]. Немаловажную роль в нарушении состава микробиоты играет антибактериальная терапия, что подчеркивает важность рационального применения антибиотиков, а также назначения пробиотиков для снижения риска клостридиальной инфекции [47].

Эффективность пробиотиков в первичной профилактике инфекции *C. difficile* была показана в ряде клинических исследований и метаанализов. Метаанализ 31 РКИ (8762 пациента) продемонстрировал эффективность пробиотических штаммов *Saccharomyces boulardii* и *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus casei* [48]. По данным метаанализа и систематического обзора 26 РКИ (7957 пациентов), применение пробиотических штаммов *Lactobacillus*, *Saccharomyces* и смеси пробиотических штаммов на фоне антибактериальной терапии, особенно у госпитализированных пациентов, снижает риск инфекции *C. difficile* на 65 % [49]. В метаанализе 19 РКИ (6261 пациент) продемонстрировано снижение частоты клостридиальной инфекции более чем на 50 % при применении *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Streptococcus* spp. одновременно с антибиотиками, но без конкретизации отдельного штамма. Эффективность была выше при назначении пробиотика ближе к первой дозе антибиотика [50].

В профилактике рецидивов клостридиальной инфекции, по данным систематического обзора и метаанализа 11 РКИ (972 пациента), оказались эффективными пребиотик олигофруктоза, пробиотический штамм *Saccharomyces boulardii* и нетоксигенный штамм *C. difficile* (M3) [51].

Saccharomyces boulardii изначально выделен из кожуры мангустина и личи, обладает разносторонними лечебными свойствами и не обнаруживается в составе нормальной кишечной микробиоты. Пробиотический штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 является первым открытым дрожжевым пробиотиком и первым используемым в медицине. Результаты ряда исследований продемонстрировали его стабильность в широком диапазоне pH, при воздействии солей желчных кислот

и желудочно-кишечных ферментов, а также устойчивость к действию антибактериальных препаратов [52]. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 снижает адгезию к эпителиальным клеткам токсина А за счет продукции протеазы, инактивирующей рецептор, а также стимулирует образование антител против токсина А и препятствует образованию биопленки *C. difficile* (*in vitro*). Кроме того, этот пробиотик способствует нормализации состава кишечной микробиоты, увеличению продукции короткоцепочечных желчных кислот (КЦЖК) и образованию вторичных желчных кислот, ингибирующих рост вегетативных форм *C. difficile* [53–56]. Также *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 значительно уменьшает повреждение ткани слепой кишки и баллы гистологической оценки (повреждение эпителиальной ткани, полнокровие и отек слизистой оболочки, нейтрофильная инфильтрация) при инфицировании штаммами *C. difficile* (риботипы 017, 027, 078). Это ассоциировано со снижением экспрессии ФНО- α , ядерного фактора транскрипции κ B. Данный пробиотический штамм может предотвращать нарушение внутриклеточной актиновой сети, вызываемое токсинами А и В *C. difficile* [57].

В исследованиях была показана эффективность *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в первичной профилактике клостридиальной инфекции. Были получены убедительные данные в отношении его эффективности в профилактике антибиотико-ассоциированной диареи у взрослых и детей [44]. Данный пробиотический штамм зарегистрирован на территории РФ в качестве лекарственного средства (по данным Государственного реестра лекарственных средств) и рекомендован как лекарственное средство для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи и *C. difficile*-ассоциированной болезни [58].

По результатам систематического обзора и метаанализа 2 РКИ (92 пациента) назначение *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 250 мг 2 раза в день на протяжении 4 недель или на всем протяжении приема антибиотиков значительно снижает риск клостридиальной инфекции у пациентов с эпизодами клостридиальной инфекции в анамнезе, которым требуется назначение системных антибиотиков (ОШ 0,26; 95 % ДИ 0,11–0,63; $p = 0,003$) [45].

Таким образом, приведенные выше факты были проанализированы и послужили основанием для включения *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 в клинические рекомендации НСОИМ и РГА «*Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированная болезнь» в качестве средства первичной и вторичной профилактики клостридиальной инфекции.

Доклад **О.В. Голощапова** был посвящен роли фекальной трансплантации в лечении клостридиальной инфекции (ТФМ), основным методам проведения этой процедуры и их сравнению. Данное

сообщение было подготовлено исследовательской группой (О.В. Голощапов, О.Б. Щукина, А.В. Ищенко).

ТФМ нашла широкое применение за рубежом в клинической практике для лечения инфекции, ассоциированной с *C. difficile*. В настоящее время ведутся исследования по применению ТФМ и в других областях медицины. В Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П. Павлова (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова) выполнено около 100 процедур ТФМ как у иммунокомпрометированных пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с реакцией «трансплантат против хозяина» с поражением кишечника (РТПХ ЖКТ), так и у пациентов с ВЗК на фоне инфекции, ассоциированной с *C. difficile*.

Эффективность ТФМ определяется как факторами со стороны донора, к которым относятся качество и вид трансплантата (нативный/замороженный), срок хранения, путь доставки фекального трансплантата (ФТ), объем трансплантата, так и пациента (основное заболевание, степень дисбиоза, необходимость подготовки ЖКТ, состояние иммунной системы реципиента, частота неблагоприятных событий после ТФМ).

Результаты исследования кандидатов в доноры ТФМ показывают, что окончательный скрининг успешно проходят лишь 28 % волонтеров. Практика свидетельствует о том, что по сравнению с родственными донорами экономически выгоднее использовать материал от аллогенных доноров.

По данным собственных исследований, авторами преимущественно использовался замороженный трансплантат (74 %) со сроком хранения от 2 до 140 суток при -80°C . В 86 % случаев выбор был сделан в пользу капсул с замороженной фекальной микробиотой. Амбулаторно терапию получили 73 % пациентов. Согласно многоцентровым исследованиям, эффективность ТФМ при доставке ФТ через рабочий канал колоноскопа и трансплантации методом приема капсул выше, чем при применении восходящих клизм и назогастрального (назоинтестинального) зонда. Кроме того, эффективность ТФМ зависит не столько от объема и дозы вводимого ФТ, сколько от возможности повторной процедуры [59]. Для подтверждения микробиологической эффективности ТФМ требуется мониторинг динамики содержания основных групп микроорганизмов, который возможен не только путем применения 16S-секвенирования, но и с использованием ПЦР [60].

Всего с 2015 по 2021 год в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова было обследовано 2092 пациента с подозрением на инфекцию, ассоциированную с *C. difficile*, из них в 35 % диагноз был подтвержден. Первая ТФМ в университете была выполнена 09.09.2015 года девочке 10 лет с РТПХ ЖКТ на фоне инфекции *C. difficile*.

По рекомендациям зарубежных коллег, ТФМ применяется при рефрактерном течении

кlostридиальной инфекции как альтернатива хирургическому лечению [5] и/или при наличии более двух ее рецидивов и отсутствии эффекта от терапии антибиотиками [38]. Эффективность ТФМ при лечении кlostридиальной инфекции составляет 92 %, что значительно превосходит эффективность фидаксомицина (42 %) и ванкомицина (19 %) [61].

Группой исследователей из Санкт-Петербурга представлены результаты собственных исследований эффективности ТФМ в терапии *C. difficile*-ассоциированной болезни у пациентов с болезнью Крона. Показаниями к ТФМ служили рефрактерность к повторным курсам ванкомицина ($n = 6$) и его непереносимость ($n = 1$). ТФМ проводили с использованием капсул с замороженной фекальной микробиотой. Уже на 15-й день после ТФМ у всех 7 пациентов был получен отрицательный результат анализов на токсины *C. difficile* А и В (ИФА). На фоне продолжения иммунной, в том числе биологической терапии у 3 пациентов наблюдался полный клинический ответ применительно к течению болезни Крона на 3-й день после ТФМ, у 4 пациентов — на 120-й день. Частичный клинический ответ был зарегистрирован у одного пациента, также у одного пациента не был получен ответ на терапию. По результатам исследований основных групп микроорганизмов методом ПЦР получены данные об изменении состава микробиоты до и после ТФМ. У пациентов с полным клиническим ответом после ТФМ наблюдали значительное увеличение уровня общей бактериальной массы, *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Eubacterium rectale*, *Prevotella* spp., *Roseburia inulinivorans*. У этой же группы больных регистрировали снижение уровня *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Streptococcus* spp., *Ruminococcus* spp.

А.П. Кирюхин представил результаты совместной работы группы авторов (А.П. Кирюхин, П.В. Павлов, А.А. Федоренко).

На сегодняшний момент текущим и основным показанием к ТФМ является рецидивирующая и рефрактерная *C. difficile*-ассоциированная болезнь. Результаты клинических наблюдений показывают, что в настоящее время нет оснований говорить о наличии абсолютных противопоказаний к проведению данной процедуры [62–64]. Безопасность ТФМ была продемонстрирована в систематическом обзоре, включающем в себя 4241 пациента за 20-летний период наблюдения [65].

В клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Первого МГМУ им. И.М. Сеченова для выполнения ТФМ наиболее часто используется эндоскопический метод доставки кишечной микробиоты с помощью удлинённого гастроскопа и колоноскопа, эффективность которого, по данным литературы, составляет до 95 % [62].

В мае 2019 года на базе клиники Локальным этическим комитетом был утвержден протокол проспективного открытого одноцентрового клинического исследования, посвященного сравнительной проспективной оценке эффективности и безопасности эндоскопической ТФМ у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной *Clostridium difficile*-ассоциированной болезнью.

В период с июня 2019 по март 2023 г. в клинике было выполнено 32 процедуры ТФМ через верхние и нижние отделы пищеварительной системы 22 пациентам, медиана возраста равнялась 65 годам. Соотношение женщин и мужчин составило 14:8. Показанием в 2 наблюдениях служила рефрактерная кlostридиальная инфекция среднетяжелого течения, в 10 случаях — рецидивирующая *C. difficile*-ассоциированная болезнь легкого течения, и у 10 пациентов ТФМ была выполнена по поводу ее среднетяжелого течения. Анализируя результаты по улучшению клинической картины и отсутствию токсинов А и В *C. difficile*, можно сказать, что 1 процедура ТФМ была эффективной у 13 пациентов с рецидивирующей *C. difficile*-ассоциированной болезнью легкого течения, 2 процедуры были эффективными у 8 пациентов с рецидивирующим кlostридиальным колитом среднетяжелого течения и 3 процедуры потребовалось выполнить одному пациенту с рефрактерным кlostридиальным колитом среднетяжелого течения. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, незначительно выраженные побочные эффекты отмечались у 6 пациентов (27,3 %), не потребовали назначения дополнительных лекарственных средств и купировались самостоятельно в течение 1–2 дней. Рецидив кlostридиальной инфекции был зарегистрирован у 2 пациентов (9 %), которым впоследствии была назначена курсовая антибактериальная терапия с положительным эффектом.

Проанализировав полученные результаты, авторы заключили, что эндоскопическая ТФМ у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной *C. difficile*-ассоциированной болезнью демонстрирует высокую клиническую эффективность и относительную безопасность применения.

В своем заключительном слове председатель Экспертного совета **академик РАН В.Т. Ивашкин** подчеркнул актуальность, научную новизну и практическую значимость приведенных данных и отметил плодотворный характер дискуссии. После обсуждения представленных докладов была принята резолюция.

Резолюция экспертного совета

1. Споры, а также вегетативные клетки *C. difficile* широко представлены в окружающей среде, что увеличивает риск колонизации здорового человека и развития тяжелых форм *C. difficile*-ассоциированной болезни.

2. Состав кишечной микробиоты, метаболиты и способность адаптивного иммунного ответа определяют

риск колонизации инфекцией *C. difficile* и развитие клинических симптомов заболевания.

3. Оптимизация мер по диагностике инфекции *C. difficile*, включающая в себя, в частности обследование только лиц с диареей и выполнение не менее двух лабораторных тестов, позволяет предотвратить гипердиагностику и необоснованное назначение лечения.

4. Видеоколоноскопия с биопсией относится к дополнительным диагностическим методам, выполняется по показаниям и позволяет исключить другие причины диареи.

5. Выбор лечебной тактики зависит от тяжести течения *C. difficile*-ассоциированной болезни, но препаратом выбора первой линии служит ванкомицин.

Литература / References

1. Chang L.L., Allegretti J., Skinner A.M., Dubberke E.R. Oral Vancomycin as Secondary Prophylaxis for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med*. 2023;388(7):654–6. DOI: 10.1056/NEJMcld2204692
2. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лапина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии*. 2016;26(5):56–65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2016;26(5):56–65 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
3. Fu Y., Luo Y., Grinspan A.M. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211016248. DOI: 10.1177/17562848211016248
4. Singh T., Bedi P., Bumrah K., Singh J., Rai M., Seelam S. Updates in Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Med Res*. 2019;11(7):465–71. DOI: 10.14740/jocmr3854
5. Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., LaPlante K., Stewart D.B., Limketkai B.N., Stollman N.H. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124–47. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278. Erratum in: *Am J Gastroenterol*. 2022 Feb 1;117(2):358.
6. Van Hise N.W., Bryant A.M., Hennessey E.K., Cranage A.J., Khoury J.A., et al. Efficacy of Oral Vancomycin in Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients Treated With Systemic Antimicrobial Agents. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):651–3. DOI: 10.1093/cid/ciw401
7. Carignan A., Poulin S., Martin P., Labbé A.C., Valiquette L., Al-Bachari H., et al. Efficacy of Secondary Prophylaxis With Vancomycin for Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(12):1834–40. DOI: 10.1038/ajg.2016.417
8. Babar S., El Kurdi B., El Iskandarani M., Haddad I., Imam Z., Alomari M., et al. Oral vancomycin prophylaxis for the prevention of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020;41(11):1302–9. DOI: 10.1017/ice.2020.277
9. Pallega A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., Kashani A., Allin K.H., Nielsen T., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol*. 2018;3(11):1255–65. DOI: 10.1038/s41564-018-0257-9
10. Schubert A.M., Sinani H., Schloss P.D. Antibiotic-Induced Alterations of the Murine Gut Microbiota and Subsequent Effects on Colonization Resistance against *Clostridium difficile*. *mBio*. 2015;6(4):e00974. DOI: 10.1128/mBio.00974-15
11. Martinez E., Taminiau B., Rodriguez C., Daube G. Gut Microbiota Composition Associated with *Clostridioides difficile* Colonization and Infection. *Pathogens*. 2022;11(7):781. DOI: 10.3390/pathogens11070781
12. Tomas M.E., Mana T.S.C., Wilson B.M., Nerandzic M.M., Joussef-Piña S., Quiñones-Mateu M.E., Donskey C.J. Tapering Courses of Oral Vancomycin Induce Persistent Disruption of the Microbiota That Provide Colonization Resistance to *Clostridium difficile* and Vancomycin-Resistant Enterococci in Mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(5):e02237-17. DOI: 10.1128/AAC.02237-17
13. Lawler A.J., Lambert P.A., Worthington T. A Revised Understanding of *Clostridioides difficile* Spore Germination. *Trends Microbiol*. 2020;28(9):744–52. DOI: 10.1016/j.tim.2020.03.004
14. Crobach M.T.J., Vernon J.J., Loo V.G., Kong L.Y., Pechine S., Wilcox M.H., Kuijper E.J. Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(2):e00021-17. DOI: 10.1128/CMR.00021-17
15. Moono P., Lim S.C., Thomas V. Riley High prevalence of toxigenic *Clostridium difficile* in public space lawns in Western Australia. *Sci Rep*. 2017;7:41196. DOI: 10.1038/srep41196
16. Xu C., Weese J.S., Flemming C., Odumeru J., Wariner K. Fate of *Clostridium difficile* during wastewater treatment and incidence in Southern Ontario watersheds. *J Appl Microbiol*. 2014;117(3):891–904. DOI: 10.1111/jam.12575
17. Knetsch C.W., Connor T.R., Mutreja A., van Dorp S.M., Sanders I.M., Browne H.P., et al. Whole genome sequencing reveals potential spread of *Clostridium difficile* between humans and farm animals in the Netherlands, 2002 to 2011. *Euro Surveill*. 2014;19(45):20954. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.45.20954
18. Knight D.R., Squire M.M., Collins D.A., Riley T.V. Genome Analysis of *Clostridium difficile* PCR Ribotype 014 Lineage in Australian Pigs and Humans Reveals a Diverse Genetic Repertoire and Signatures of Long-Range Interspecies Transmission. *Front Microbiol*. 2017;7:2138. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02138
19. Loo V.G., Brassard P., Miller M.A. Household Transmission of *Clostridium difficile* to Family Members and Domestic Pets. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2016;37(11):1342–8. DOI: 10.1017/ice.2016.178
20. Kordus S.L., Thomas A.K., Lacy D.B. *Clostridioides difficile* toxins: mechanisms of action and antitoxin

- therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(5):285–98. DOI: 10.1038/s41579-021-00660-2
21. Mullish B.H., Allegritti J.R. The contribution of bile acid metabolism to the pathogenesis of Clostridioides difficile infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211017725. DOI: 10.1177/17562848211017725
 22. Semenyuk E.G., Poroyko V.A., Johnston P.F., Jones S.E., Knight K.L., Gerding D.N., Driks A. Analysis of Bacterial Communities during Clostridium difficile Infection in the Mouse. *Infect Immun.* 2015;83(11):4383–91. DOI: 10.1128/IAI.00145-15
 23. Ouyang Z.R., Niu X.R., Wang W.G., Zhao J.H. The role of short-chain fatty acids in Clostridioides difficile infection: A review. *Anaerobe.* 2022;75:102585. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2022.102585
 24. Hernández Del Pino R.E., Barbero A.M., Español L.A., Morro L.S., Pasquinelli V. The adaptive immune response to Clostridioides difficile: A tricky balance between immunoprotection and immunopathogenesis. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):195–210. DOI: 10.1002/JLB.4VMR0720-201R
 25. Khurana S., Kahl A., Yu K., DuPont A.W. Recent advances in the treatment of Clostridioides difficile infection: the ever-changing guidelines. *Fac Rev.* 2020;9:13. DOI: 10.12703/b/9-13
 26. Kukla M., Adrych K., Dobrowolska A., Mach T., Regula J., Rydzewska G. Guidelines for Clostridium difficile infection in adults. *Gastroenterology Rev.* 2020;15(1):1–21. DOI: 10.5114/pg.2020.93629
 27. Czepiel J., Drodz M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimonka A., et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1211–21. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
 28. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1–48. DOI: 10.1093/cid/ciy149
 29. Baker S.J., Chu D.I. Physical, Laboratory, Radiographic, and Endoscopic Workup for Clostridium difficile Colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33(2):82–6. DOI: 10.1055/s-0039-3400474
 30. Tagliaferri A.R., Murray K., Michael P. A Case of Pseudomembranous Colitis of Unknown Etiology. *Cureus.* 2022;14(2):e21914. DOI: 10.7759/cureus.21914
 31. Chandrasekaran R., Lacy D.B. The role of toxins in Clostridium difficile infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(6):723–50. DOI: 10.1093/femsre/fux048
 32. Abdul J.S., Sundaramurthi S., Elamurugan T.P., Gonneppanavar M., Nelamangala R.V.P. An Unusual Presentation of Pseudomembranous Colitis. *Cureus.* 2019;11(4):e4570. DOI: 10.7759/cureus.4570
 33. Talbot I., Price A., Salto-Tellez M. Biopsy Pathology in Colorectal Disease. 2nd ed. London, CRS Press; 2006. DOI: 10.1201/b13363
 34. Olofinlade O., Chiang C. Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembrane colitis: a report of four cases. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(1):82–4. DOI: 10.1097/00004836-200101000-00019
 35. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998.
 36. Cerilli L.A., Greenson J.K. The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(8):854–64. DOI: 10.5858/arpa.2012-0205-RA
 37. Kwon J.H., Reske K.A., Hink T., Burnham C.A.D., Dubberke E.R. Evaluation of Correlation between Pretest Probability for Clostridium difficile Infection and Clostridium difficile Enzyme Immunoassay Results. *J Clin Microbiol.* 2017;55(2):596–605. DOI: 10.1128/JCM.02126-16
 38. Johnson S., Laverne V., Skinner A.M., Gonzales-Luna A.J., Garey K.W., Kelly C.P., Wilcox M.H. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1029–44. DOI: 10.1093/cid/ciab549
 39. Guh A.Y., Kutty P.K. Clostridioides difficile Infection. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):ITC49–64. DOI: 10.7326/AITC201810020
 40. Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
 41. Johnson S., Louie T.G., Gerding D.N., Cornely O.A., Chasan-Taber S., Fitts D., Gelone S.P., Broom C., Davidson D.M. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):345–54. DOI: 10.1093/cid/ciu313
 42. Baunwall S.M.D., Lee M.M., Eriksen M.K., Mullish B.H., Marchesi J.R., Dahlerup J.F., Hvas C.L. Faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile infection: An updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;29–30:100642. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100642
 43. Rapoport E.A., Baig M., Puli S.R. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2022;35(2):150–63. DOI: 10.20524/aog.2022.0695
 44. McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:124. DOI: 10.3389/fmed.2018.00124
 45. Raseen T., Devvrat Y., Muhammad Waqas T., Kaniika S., Darrell P., Sahil K. S136 Efficacy of Saccharomyces boulardii for Prevention of Clostridioides difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):S59–60. DOI: 10.14309/01.ajg.0000773016.43460.eb
 46. Duan J., Meng X., Liu S., Zhou P., Zeng C., Fu C., et al. Gut Microbiota Composition Associated With Clostridium difficile-Positive Diarrhea and C. difficile Type in ICU Patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:190. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00190
 47. Berkehl M., Mysara M., Xavier B.B., Werkhoven C.H., Monsieurs P., Lammens C., et al. Microbiota-based markers predictive of development of Clostridioides difficile infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2241. DOI: 10.1038/s41467-021-22302-0
 48. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
 49. Lau C.S.M., Chamberlain R.S. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med.* 2016;9:27–37. DOI: 10.2147/IJGM.S98280
 50. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V., et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1889–900.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
 51. Madoff S.E., Urquiaga M., Alonso C.D., Kelly C.P. Prevention of recurrent Clostridioides difficile infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe.* 2020;61:102098. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.102098
 52. Kaźmierczak-Siedlecka K., Ruszkowski J., Fic M., Folwarski M., Makarewicz W. Saccharomyces boulardii CNCM I-745: A Non-bacterial Microorganism Used as Probiotic Agent in Supporting Treatment of Selected Diseases. *Curr Microbiol.* 2020 Sep;77(9):1987–96. DOI: 10.1007/s00284-020-02053-9

53. Valdés-Varela L., Gueimonde M., Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of Clostridium difficile Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1050:161–76. DOI: 10.1007/978-3-319-72799-8_10
54. Gaisawat M.B., MacPherson C.W., Tremblay J., Piao A., Iskandar M.M., Tompkins T.A., Kubow S. Probiotic Supplementation in a Clostridium difficile-Infected Gastrointestinal Model Is Associated with Restoring Metabolic Function of Microbiota. *Microorganisms.* 2020;8(1):60. DOI: 10.3390/microorganisms8010060
55. Lacotte P.A., Simons A., Bouttier S., Malet-Vilmagne J., Nicolas V., Janoir C. Inhibition of In Vitro Clostridioides difficile Biofilm Formation by the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 through Modification of the Extracellular Matrix Composition. *Microorganisms.* 2022;10(6):1082. DOI: 10.3390/microorganisms10061082
56. Kelly C.P., Chong-Nguyen C., Palmieri L.J., Pallav K., Dowd S.E., Humbert L., et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 modulates the fecal bile acids metabolism during antimicrobial therapy in healthy volunteers. *Front Microbiol.* 2019;10:336. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00336
57. Koon H.W., Su B., Xu C., Mussatto C.C., Tran D.H., Lee E.C., et al. Probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 prevents outbreak-associated Clostridium difficile-associated cecal inflammation in hamsters. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(4):G610–23. DOI: 10.1152/ajpgi.00150.2016
58. Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.* 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
59. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., The European FMT Working Group, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66:569–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017
60. Голощапов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А., Станевич О.В., Клементьева Р.В., Щербаков А.А. и др. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):43–54. [Goloshchapov O.V., Chukhlovvin A.B., Bakin E.A., Stanevich O.V., Klementeva R.V., Shcherbakov A.A., et al. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: methods, clinical effects, safety. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020;92(7):43–54 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000773
61. Hvas C.L., Jørgensen S.M.D., Jørgensen S.P., Storgaard M., Lemming L., Hansen M.M., et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent Clostridium difficile Infection. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1324–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019
62. Wang J.W., Kuo C.H., Kuo F.C., Wang Y.K., Hsu W.H., Yu F.J., et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2019;118 (Suppl 1):S23–31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011
63. Panchal P., Budree S., Scheeler A., Medina G., Seng M., Wong W.F., et al. Scaling Safe Access to Fecal Microbiota Transplantation: Past, Present, and Future. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(4):14. DOI: 10.1007/s11894-018-0619-8
64. Tkach S., Dorofeyev A., Kuzenko I., Boyko N., Falalyeyeva T., Boccuto L., et al. Current Status and Future Therapeutic Options for Fecal Microbiota Transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(1):84. DOI: 10.3390/medicina58010084
65. Marcella C., Cui B., Kelly C.R., Ianiro G., Cammarota G., Zhang F. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(1):33–42. DOI: 10.1111/apt.16148

Сведения об авторах

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

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

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

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

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

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

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

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

Голощанов Олег Валерьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий ОРИТ № 3 Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

Контактная информация: golocht@yandex.ru;
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

Дерин Александр Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: alexandr.derinov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

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

Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: 2135833@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Киселева Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: oyukisa@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Кириухин Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: andresteam@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, 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>

Oleg V. Goloshchapov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of anesthesiology and resuscitation, Pavlov University, St. Petersburg, Head of ICU No. 3, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.

Contact information: golocht@yandex.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.

Aleksandr A. Derinov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: alexandr.derinov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.

Oksana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Gastroenterologist of the Central Federal District of the Russian Federation.

Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Konstantin V. Ivashkin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 2135833@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Olga Yu. Kiseleva — Cand. Sci. (Med.); Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology,

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: oyukisa@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.); Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: andresteam@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Ляшенко Ольга Сергеевна* — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: olga-ljashenko@rambler.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

Полужетова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Тертычный Александр Семёнович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Ульянин Анатолий Игоревич — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Olga S. Lyashenko* — Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: olga-ljashenko@rambler.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Aleksandr S. Tertychnyy — Dr. Sci. (Med.), Professor; Strukov Department of Anatomical Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Anatoly I. Ulyanin — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Head, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Поступила: 30.03.2023 Принята: 21.04.2023 Опубликовано: 28.04.2023
Submitted: 30.03.2023 Accepted: 21.04.2023 Published: 28.04.2023



Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults (literature Review and Expert Council Resolution)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Dmitry N. Andreev², Oleg V. Goloshchapov³, Aleksandr A. Derinov¹, Oksana Yu. Zolnikova¹, Konstantin V. Ivashkin¹, Olga Yu. Kiseleva¹, Andrey P. Kiryukhin¹, Olga S. Lyashenko^{1,*}, Elena A. Poluektova¹, Aleksandr S. Tertychnyy¹, Aleksander. S. Trukhmanov¹, Anatoly I. Ulyanin¹, Arkadiy A. Sheptulin¹, Oleg S. Shifrin¹

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

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

³ I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to review the modern approaches to the diagnosis and treatment of *C. difficile*-associated disease in adults and present the resolution of the Expert Council held on March 25, 2023 in Moscow.

General provisions. *C. difficile* is the most important nosocomial pathogen which spores are also commonly found in the environment. Microbiota impairment, primarily due to the use of antibacterial drugs, is a key stage in the development of *C. difficile*-associated disease. A search for an infection should be carried out only in patients with diarrhea, and it is advisable to use at least 2 laboratory methods. The drug of choice for first-line treatment is vancomycin. If drug treatment is ineffective or the patient has recurrent clostridial infection, fecal microbiota transplantation should be considered. The probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 has a direct inhibitory effect on *C. difficile* toxin A, promotes normalization of the intestinal microbiota composition, and decreases the inflammatory reaction in colonic mucosa colonized with a toxigenic strain of *C. difficile*.

Conclusions. Addition of the probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 to antibacterial therapy promotes both primary and secondary prevention of *C. difficile*-associated disease.

Keywords: intestinal microbiota, antibiotics, diarrhea, *C. difficile*, pseudomembranous colitis, video colonoscopy, fecal transplantation, probiotics, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

Conflict of interests: The Expert Council was held with the organizational support of the pharmaceutical company Biocodex.

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Andreev D.N., Goloshchapov O.V., Derinov A.A., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Kiseleva O.Yu., Kiryukhin A.P., Lyashenko O.S., Poluektova E.A., Tertychnyy A.S., Trukhmanov A.S., Ulyanin A.I., Sheptulin A.A., Shifrin O.S. Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults (literature Review and Expert Council Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):19–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-19-33>

Современные подходы к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Д.Н. Андреев², О.В. Голощапов³, А.А. Деринов¹, О.Ю. Зольникова¹, К.В. Ивашкин¹, О.Ю. Киселёва¹, А.П. Кирюхин¹, О.С. Ляшенко^{1,*}, Е.А. Полуэктова¹, А.С. Тертычный¹, А.С. Трухманов¹, А.И. Ульянин¹, А.А. Шептулин¹, О.С. Шифрин¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

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

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель публикации. Рассмотреть современные подходы к диагностике и лечению *C. difficile*-ассоциированной болезни у взрослых и представить материалы Экспертного совета, который состоялся 25 марта 2023 г. в Москве.

Основные положения. *C. difficile* является наиболее значимой нозокомиальной инфекцией, споры которой также широко представлены в окружающей среде. Нарушение состава микробиоты, в первую очередь при приеме антибактериальных препаратов, является ключевым этапом в развитии *C. difficile*-ассоциированной болезни. Диагностика инфекции должна проводиться только у пациентов с диареей, при этом целесообразно использовать не менее двух лабораторных методов. Препаратом выбора для первой линии лечения служит ванкомицин. В случае неэффективности консервативного лечения, а также у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией целесообразно рассмотреть вопрос о проведении трансплантации фекальной микробиоты. Пробиотический штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 оказывает прямое ингибирующее действие на токсин А *C. difficile*, способствует нормализации состава кишечной микробиоты, а также уменьшению воспалительной реакции в слизистой оболочке толстой кишки при колонизации токсигенным штаммом *C. difficile*.

Выводы. Добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 на фоне антибактериальной терапии способствует как первичной, так и вторичной профилактике *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Ключевые слова: кишечная микробиота, антибиотики, диарея, *C. difficile*, псевдомембранозный колит, видеоколоноскопия, фекальная трансплантация, пробиотики, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745

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

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Андреев Д.Н., Голощапов О.В., Деринов А.А., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Киселёва О.Ю., Кирюхин А.П., Ляшенко О.С., Полуэктова Е.А., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Ульянин А.И., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):19–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-19-33>

A meeting of the Expert Council discussing modern approaches to the diagnosis and treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated disease in adults was held in Moscow on March 25, 2023 under the chairmanship of Professor V.T. Ivashkin, Academician of the Russian Academy of Sciences (RAS). The experts were present at the Council in person or participated remotely via live broadcast from various regions of the Russian Federation (Central, Siberian, Volga, Far Eastern, Southern, North-Western and Ural Federal Districts of the Russian Federation).

In his opening remarks, RAS Academician V.T. Ivashkin highlighted the high significance of clostridial infection for clinicians, including timely diagnosis of the disease, appropriate patient management and rational use of antibacterial therapy, which was especially important during the COVID-19 pandemic.

Reports made at the Expert Council on the main items of the agenda were focused on the current views on the risk factors, pathogenesis, methods of diagnosis, treatment and prevention of *C. difficile*-associated disease.

At the beginning of the meeting, **RAS Academician Professor V.T. Ivashkin, Professor E.A. Poluektova and A.I. Ulyanin** presented a clinical task that clearly demonstrated the

difficulties of preventing recurrent *C. difficile* infection and the need to optimize measures to prevent it.

It was a case report of a 72-year-old female patient. She had a history of repeated antibacterial therapy over the preceding 2 years. The last hospitalization that involved antibacterial therapy, 3 months previously, was complicated by the development of a mild *C. difficile* infection that was successfully treated with fidaxomicin. Physical examination: body temperature 38.4 °C; no significant respiratory, cardiovascular or gastrointestinal abnormalities. Blood tests revealed neutrophilic leukocytosis and a moderately elevated creatinine level; a urinalysis demonstrated leukocyturia and bacteriuria; results of a urine culture test are pending. Based on the task conditions, it was decided to start intravenous ceftriaxone for the treatment of the urinary tract infection. Discussion was focused on whether prevention with vancomycin was needed to reduce the risk of recurrent clostridial infection [1].

On the one hand, the patient had risk factors for recurrent clostridial infection (female sex, age over 65 years, chronic kidney disease, hospitalization and antibiotic therapy in the preceding 3 months, a previous episode of *C. difficile*-associated disease) [1, 2]. The risk of recurrence is

known to be as high as 65 % after each episode [3, 4]. According to foreign clinical guidelines, vancomycin prevention is needed in patients with a history of clostridial infection and a high risk of recurrence if systemic antibiotic therapy is necessary [5]. A significant reduction in the risk of clostridial infection achieved with the addition of a prophylactic dose of vancomycin to the main course of antibacterial therapy was demonstrated both by results of clinical studies [6, 7] and a meta-analysis of 8 retrospective studies and one prospective study (2174 patients) (HR = 0.263; 95 % CI 0.13–0.52) [8]. Efficacy was higher when vancomycin was used for ≥ 50 % of the antibiotic therapy time (HR = 0.41; 95 % CI 0.27–0.63; $P < 0.0001$) [7]. However, differences in the designs of the analyzed studies do not allow an unambiguous interpretation of the obtained results, and there is no consensus on the dose and duration of use of vancomycin.

On the other hand, the adverse effect of antibiotics on the intestinal microbiome should be borne in mind, as recovery after a course of treatment takes up to 6 months, and there is a risk of irretrievable loss of normal microbiota and decreased colonization resistance [9]. Resistance to *C. difficile* colonization is due to the diversity of microbial communities, and *Bacteroidetes* and *Firmicutes* organisms make a significant contribution to the development of this resistance [10]. In *C. difficile*-associated disease, intestinal microbiota contains fewer representatives of the *Firmicutes*, *Bacteroidetes* and *Actinobacteria* phyla [11]. Experiments on mice revealed that in the long term, vancomycin treatment (including low doses) promotes the development of *C. difficile*-associated disease due to changes in *Bacteroidetes* and *Firmicutes* levels, also leading to the accumulation of a pool of vancomycin-resistant enterococci [12]. It can be assumed that the discussed patient could be expected to develop an intestinal microbiota imbalance due to both ceftriaxone (for the treatment of the underlying disease) and vancomycin (for the empirical prevention of *C. difficile* infection) and has an increased risk of *C. difficile*-associated disease both in the short and long term.

Professor E.A. Poluektova dedicated her report to a modern view of the pathogenesis of *C. difficile*-associated disease.

C. difficile spores are widespread in the environment thanks to the multi-layer protective membrane that helps the microorganism survive

in unfavorable conditions for up to 6 months [13]. It is found on many objects in the environment, as well as foods [14–16]. However, there are currently no confirmed cases of food-borne infection. Sources of toxigenic strains include domestic (dogs and cats) and farm animals, as well as patients discharged from hospital after treatment for *C. difficile* infection [14, 17, 18]. Generally, the risk of *C. difficile* infection in healthy adults is about 15 % for non-toxigenic strains and about 10 % for toxigenic strains. About 15 % of hospitalized patients are infected with toxigenic strains [19].

The infection is transmitted by the fecal-oral route. Along with symptomatic disease, transient detection of toxigenic strains without clinical manifestations or persistent colonization are also possible. Clinical symptoms occur when the *C. difficile* cell density is more than 108 colony-forming units per mL (CFU/mL). Clinical manifestations are due to the production by a toxigenic strain of toxin A (TcdA), toxin B (TcdB) and binary toxin (CDTa), which impair permeability at the level of epithelial cells and intercellular contacts, thus leading to the production of cytokines and chemokines, involvement of macrophages and neutrophils, and destruction of the epithelial layer with the formation of pseudomembranes [14, 20]. The type of infection depends on the composition of the intestinal microbiota, the composition of the metabolome, and the strength of the adaptive immune response.

Spore maturation to the vegetative form occurs in the distal part of the small intestine due to the combined action of primary bile acid salts (taurocholate, glycocholate) and glycine. Secondary bile acids, in particular deoxycholic acid, inhibit this process. Enzymes produced only by the intestinal microbiota play an important role in the biotransformation of bile acids. Under the influence of bile acid hydrolases synthesized by *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, primary bile acid salts are converted back to primary bile acids. *Clostridium clusters* XIVa and XI produce the enzyme 7 α -dehydroxylase converting primary bile acids into secondary ones. Therefore, microbiota imbalance increases the risk of clostridial infection [21].

In the large intestine, vegetative forms of *C. difficile* are found in the outer layer of mucus covering the epithelial cells, where they multiply and change the microbial composition [22]. Patients with *C. difficile*-associated disease have a reduced diversity of intestinal microbiota and decreased numbers of 7- α -dehydroxylase and

short-chain bile acid producers. In asymptomatic carriers, such changes are less pronounced. It is assumed that a microbiota with a lower level of Proteobacteria and higher levels of *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, as well as *Lachnospiraceae* and *Clostridium scindens*, inhibits growth of *C. difficile*, which is related to the production of short-chain fatty acids [14]. Acetate helps increase the expression of antimicrobial peptides and reduce the effect of *C. difficile* toxin A on colonocytes due to activation of innate immune system cells. Butyrate increases the expression of proteins that form tight contacts (claudin-1, occludin), and also stabilizes the enzyme hypoxia-inducible factor (HIF-1), which helps preserve the function of epithelial cells in inflammation. Valerate inhibits the conversion of spores into vegetative cells and can reduce the number of *C. difficile* CFUs by 95 %. At the same time, an increase in the content of succinate produced by *Bacteroidetes thetaiotaomicron*, which is associated with antibiotic therapy, induces an increase in *C. difficile* CFUs [23].

An abnormal pool of follicular T helper cells in the mesenteric lymph nodes contributes to an abnormal development of humoral immunity. Decreased production of memory B cells responsible for a rapid immune response and production of immunoglobulins upon repeated administration of the same agent, as well as possible immunodeficiency related to the content of IgA, IgM, IgG, increases the probability of recurrent clostridial infection [24].

A joint report by **O.S. Lyashenko** and **A.P. Kiryukhin** was dedicated to methods of diagnosis of *C. difficile*-associated disease.

According to the report, the main diagnostic criteria are the typical clinical manifestations, medical history data, and results of laboratory fecal tests. The key points in assessing the medical history are the exclusion of other causes of diarrhea (the main clinical symptom) and the identification of risk factors of the development or recurrence of infection (most importantly, antibiotic therapy) [25, 26].

In order to prevent overdiagnosis and unjustified treatment, stool samples should be used in laboratory diagnosis only in persons with new-onset diarrhea of unknown etiology within 24 hours [5, 26–28]. Molecular genetic (based on the polymerase chain reaction) and serological (based on enzyme-linked immunosorbent assay and immunochemical analysis) laboratory methods are used in daily practice. None of

them can be used as the only diagnostic tool due to differences in the determined markers of infection (toxins, the enzyme glutamate dehydrogenase or toxin-encoding genes) and, accordingly, sensitivity and specificity. The main purpose of the laboratory study is to differentiate active infection from colonization in order to decide whether treatment is required. In this regard, it is recommended to use at least 2 methods [5, 25–29].

Complete blood count and blood chemistry tests are performed to assess the severity of the clostridial infection episode [5, 26, 28]. Abdominal imaging methods (ultrasound, plain abdominal X-ray, MSCT with intravenous and oral contrast enhancement) are supplementary and allow timely detection of complications [25–27].

Video colonoscopy with biopsy is also not the main diagnostic method. It was noted that the endoscopic findings do not always correlate with the clinical picture, especially in refractory, recurrent disease. The “classic” variant of pseudomembranous colitis (PMC) includes the presence of pseudomembranes (multiple, of different colors from cream to yellowish, movable, with hyperemic, edematous underlying mucous membrane). Ulcers, if present, are usually linear and superficial. The formation of pseudomembranes is associated not only with toxigenic *C. difficile*, but also with *Salmonella enterica*, *Escherichia coli* O157:H7, *Campylobacter*, cytomegalovirus, as well as the presence of ischemic colitis, but no endoscopic classification has yet been developed [27, 30–32].

The “non-classic” variant is characterized by focal hyperemia, mucosal edema, erosions with a perifocal halo of hyperemia, which is also observed when the exacerbation of the disease improves.

In a combination of *C. difficile* infection and inflammatory bowel disease (IBD) or diversion colitis, the endoscopic picture of the main disease comes to the fore, posing a particularly difficult diagnostic challenge. In this case, possible signs of infection include the presence of viscous, non-specific yellowish mucus on the walls of the intestine and, in the case of diversion colitis, the “frost sign” in the mucous membrane and the absence of a capillary pattern.

In general, video colonoscopy with biopsy is indicated when clostridial infection is highly probable or the patient with diarrhea has negative laboratory tests. This eliminates other causes of diarrhea, but many experts believe that a

video proctosigmoidoscopy will be sufficient to make a diagnosis [5].

Professor A.S. Tertychnyy discussed in detail the morphological diagnosis of *C. difficile* infection and pseudomembranous colitis.

The main macroscopic manifestation of PMC is the formation of focal or diffuse deposits of fibrinous exudate with a diameter of several millimeters to 1–2 cm on the surface of the mucous membrane. Lesions are mainly found in the distal part of the colon, but one third of patients have them only in the proximal part of the colon. The small intestine can also be involved in the pathological process. As the disease progresses, deposits merge and completely cover the surface of the mucosa, which becomes necrotic and ulcerated when the exudate is discharged; in such cases, a differential diagnosis with ischemic colitis becomes difficult [33].

According to opinion of a number of authors, a diagnosis of PMC can be reliably made by morphological examination of biopsies, not even requiring confirmation by a history of antibiotic therapy and/or detection of *C. difficile* and its toxins [34]. This is true for stage 2 PMC, but not always for stages 1 and 3. Three histological types of PMC lesions are distinguished; one can follow another, which, however, does not always mean more severe clinical manifestations of the disease [35].

Type 1 is small surface erosions between two adjacent crypts. Accumulations of nuclear dust, white blood cells and mucus are usually observed on the surface. Edema, dilated capillaries, and small accumulations of white blood cells are observed in the lamina propria, right in the erosion area. Some crypts may contain white blood cells and subepithelial accumulations of eosinophilic masses. Intact cells of the integumentary epithelium often begin to form clusters protruding above the surface and appearing like budding outgrowths of irregular shape. Such minimal changes may be the first evidence of PMC, but incorrect interpretation of them leads to a diagnosis of PMC in the presence of adenomas and even changes in the urinary bladder. In the differential diagnosis with IBD, attention should be paid to regenerative rearrangement of the crypts and a high density of inflammatory infiltrate, which is not typical for PMC.

Type 2 is the classic morphological manifestation of PMC consistent with endoscopic findings. The mucosa between deposits remains virtually unchanged. Groups (usually 2–3) of

abnormal crypts are observed, each consisting of 2–6 crypts in an individual biopsy. Crypts have a markedly dilated lumen, desquamated epithelium in the upper parts and exudate on the surface that blocks the mouth of the crypt. The exudate contains fibrin, mucus and white blood cells [36]. In some cases, small clots and leukostasis in the capillaries can be seen. In the differential diagnosis with ischemic colitis, attention should be paid to the absence of such changes in intact mucosa. Changes in the crypts do not extend beyond the basement membrane.

In stage 3, necrosis of the mucosa occurs and deposits observed on endoscopy can cover almost its entire surface. In case of total necrosis and mucosal ulceration, biopsy data may be uninformative, since any severe process may be associated with such changes. Shadows of crypts with shapes characteristic of PMC can sometimes be seen in necrotic mucosa. Crypts of similar shapes can be observed in ischemic colitis, which is also characterized by hyalinosis of the lamina propria, atrophic crypts, and hemorrhages. Necrosis due to ischemic colitis takes over the entire crypt. Numerous small clots not clearly connected to areas of ulceration are highly likely to be due to ischemic colitis. At the same time, microclots can be observed in PMC due to the effect of the exotoxin. This also explains the possible similarity between PMC and ischemic colitis, as well as the fact that PMC was long considered a variant of ischemic colitis.

Professor O.S. Shifrin discussed the clinical manifestations of *C. difficile*-associated disease.

Assessing the severity of clinical symptoms in patients with clostridial infection is of paramount importance in real-world clinical practice. In the presence of typical clinical manifestations and known causes of the disease, treatment can be started before obtaining laboratory test results, and sometimes despite them [11, 27, 28].

Asymptomatic carriers have no diarrhea, but carry a toxigenic strain of *C. difficile*; they are common in the population (up to 3 % of the healthy population) and very common among inpatients (up to 30 %), especially those with long hospital stays (up to 50 %) [28]. Such carriers do not require treatment, but screening for this infection is advisable for inpatients in transplant departments or patients with severe comorbidities. This approach may decrease the need for antibacterial therapy to prevent *C. difficile*-associated disease [5].

Mild *C. difficile*-associated disease is characterized by diarrhea (not more than

3 semi-formed stools a day). In moderate disease, diarrhea is more severe (Bristol scale type 6–7 loose stools at least 3 times a day) and other clinical symptoms are present, including abdominal pain and moderate fever. Nausea, decreased appetite, and moderate tenderness on abdominal palpation may also occur. In severe disease, severe diarrhea with numerous stools is combined with hectic fever. Other clinical signs include abdominal pain, general weakness, nausea, dry mucous membranes, decreased skin turgor. Complicated disease with organ failure can be life-threatening. Patients develop hypotension, respiratory failure, renal failure, and sometimes shock. Toxic dilatation of the colon is also typical. Patients should stay in an intensive care unit [25, 27, 28, 37, 38].

Clostridial infection often complicates IBD. Such cases are difficult to diagnose due to similar clinical manifestations of the diseases.

Recurrent clostridial infection is common because of possible spore formation. The recurrence rate is 10–35 % after the first attack and 40–65 % after the first recurrent episode [3, 4, 28]. Not every clinical situation associated with diarrhea in infected patients can be explained by *C. difficile*-associated disease; some may be related to another, pre-existing disease causing similar symptoms (irritable bowel syndrome, celiac disease, microscopic colitis, etc.). In such cases, the efficacy of treatment for clostridial infection should be evaluated, the patient's medical history thoroughly studied, and the course of the disease monitored without the use of etiological therapy.

It is also important to distinguish community-acquired and nosocomial *C. difficile*-associated disease. If the disease occurs in the hospital 4 days after the patient's hospitalization or within the first 4 weeks after discharge from the hospital, this is nosocomial infection, which may require special additional organizational measures to prevent it [25, 28].

O.Yu. Kiseleva presented a case report.

Patient F., male, had an examination within his monitoring program (esophagogastroscopy, colonoscopy), which revealed antral superficial gastritis associated with *H. pylori*, in late October 2022. Eradication treatment with amoxicillin and clarithromycin was complicated by the development of diarrhea (up to 7 stools daily) on day 3 of treatment. After discontinuation of the antibiotics, the frequency of bowel movements decreased, but the stool volume

did not. General weakness increased, and the patient had low-grade fever. An additional examination revealed *C. difficile* toxins A and B in the stool, and the patient was admitted to a hospital, where his condition continued to deteriorate despite the use of vancomycin at a dose of up to 2 g per day and fidaxomicin, as well as fecal transplantation. The disease progressed with the development of grade 3 dehydration, systemic inflammatory response syndrome, protein-energy malnutrition, heart failure, polyserositis (hydrothorax, ascites, peripheral edema), acute liver failure, deep vein thrombosis in the lower extremities, which required intensive care and additional antibacterial and anticoagulant therapy.

Taking into account the rapid development of pseudomembranous colitis revealed by incomplete colonoscopy, a physician council decided to perform an ileostomy in order to reduce the mechanical load on the intestine and decrease the risk of perforation of the hollow organ, after which the patient received triple antibacterial therapy (two antibacterials and an antifungal), targeted delivery of vancomycin into the colon, treatment for albumin and electrolyte abnormalities, and a special diet. A stable improvement was achieved with the treatment, including improvement of the edema and abdominal distension, normalization of stools, and better laboratory test results.

After discharge, however, the patient still had severe general weakness, shortness of breath with minimal physical activity, pieces of undigested food discharged from the stoma, and a pronounced weight loss. In January 2023, he visited the Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology for a consultation and was hospitalized. The severity of the patient's condition was due to a severe intestinal bacterial overgrowth syndrome, malnutrition, malabsorption, water and electrolyte disorders, vitamin deficiency, and hypoxemia symptoms. Nutritional support, infusions, treatment with B vitamins, enzyme therapy, anticoagulant therapy, anti-inflammatory therapy with mesalazine, and dioctahedral smectite were used. Oral vancomycin (2 g/day) was added after toxin A, toxin B, and binary toxin of *C. difficile* were revealed in two tests of ileostomy discharge.

During this treatment, the patient's condition significantly improved. Two fecal samples were negative for *C. difficile* toxins. On February 09, 2023, a reconstructive surgery was performed to

close the ileostomy and form a side-to-side ileoileal anastomosis.

This case report clearly demonstrates the severity of *C. difficile*-associated disease and once again emphasizes the importance of rational antibacterial therapy, especially in the elderly.

RAS Academician Professor I.V. Maev and **D.N. Andreev** focused on the modern treatment of *C. difficile* infection: according to the most recent draft clinical guidelines for *C. difficile*-associated disease, the main objectives of treatment are clinical improvement, normal laboratory test results and abdominal imaging findings (if they were abnormal), endoscopic improvement (in PMC), and prevention of recurrence [39]. Generally, patients need to discontinue their antibacterial therapy (a risk factor) in order to improve clinical response and reduce the risk of recurrence [25, 28]. Mild-to-moderate *C. difficile*-associated disease in patients with the first attack should be treated with vancomycin at the standard dose for 10 days or metronidazole for 10-14 days. The latter should be administered if vancomycin cannot be used as a first-line treatment [5, 27, 28, 38]. A number of studies have shown the superiority of vancomycin over metronidazole [40, 41]. Vancomycin is also indicated for patients with the first episode of severe *C. difficile*-associated disease as a first-line treatment, whereas parenteral metronidazole should be considered as an alternative [25, 27, 28, 39]. Patients with the first recurrence of clostridial infection should be treated with vancomycin taper or pulse (125 mg four times daily for the first 10–14 days, then 125 mg twice daily for 7 days, then 125 mg once daily for 7 days, followed by 125 mg every 2 or 3 days for 2–8 weeks) if a standard course of vancomycin or metronidazole was used to treat the first episode [25, 28, 38, 39].

Data on the efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) were also presented. FMT is significantly more effective than drug therapy in the treatment of recurrent clostridial infection (HR 2.41; 95 % CI 1.20–4.83); however, the efficacies of FMT and drug therapy do not significantly differ in the treatment of a first episode (HR 1.0; 95 % CI 0.72–1.39) [3]. A meta-analysis of 23 RCTs (1357 patients) also demonstrated high efficacy rates of FMT in patients with recurrent clostridial infection: 93 % with repeated FMTs and 78.7 % with a single FMT ($p < 0.001$) [42]. According to a meta-analysis of 61

studies (5099 patients), the frequency of serious adverse events associated with FMT is less than 1 % [43].

It was stated that complicated disease, in which drug therapy is ineffective, requires a consultation with a surgeon to discuss the treatment plan [25, 28].

Professor A.S. Trukhmanov spoke about the role of probiotics in *C. difficile* infection.

The author emphasized that patients with *C. difficile* infection have an abnormal intestinal microbiota, especially in the presence of clinical symptoms, and it depends on the produced *C. difficile* toxin [46]. Antibacterial therapy plays an important role in microbiota imbalance, which emphasizes the importance of rational antibiotic therapy and the use of probiotics to reduce the risk of clostridial infection [47].

The efficacy of probiotics in the primary prevention of *C. difficile* infection has been shown in a number of clinical studies and meta-analyses. A meta-analysis of 31 RCTs (8762 patients) demonstrated the efficacy of the probiotic strains of *Saccharomyces boulardii* and *Lactobacillus acidophilus* + *Lactobacillus casei* [48]. According to a meta-analysis and systematic review of 26 RCTs (7957 patients), the probiotic strains of *Lactobacillus*, *Saccharomyces* and a mixture of probiotic strains used with antibacterial therapy, especially in hospitalized patients, reduce the risk of *C. difficile* infection by 65 % [49]. A meta-analysis of 19 RCTs (6261 patients) showed a reduction in the incidence of clostridial infection by more than 50 % with *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., and *Streptococcus* spp. used simultaneously with antibiotics (the strain was not specified). The efficacy was higher when the probiotic was used around the first antibiotic dose [50].

A systematic review and meta-analysis of 11 RCTs (972 patients) showed that the prebiotic oligofructose, a probiotic strain of *Saccharomyces boulardii*, and a non-toxigenic strain of *C. difficile* (M3) were effective in preventing recurrent clostridial infection [51].

Saccharomyces boulardii was initially isolated from lychee and mangosteen fruit peel; it has versatile therapeutic properties and is not found in the normal intestinal microbiota. The probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is the first discovered yeast

probiotic, the first to be used in medicine. A number of studies have demonstrated its stability in a wide pH range, resistance to bile acid salts and gastrointestinal enzymes, as well as resistance to antibacterial drugs [52]. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 reduces adhesion to epithelial cells of toxin A due to the production of a protease that inactivates the receptor, and also stimulates the production of antibodies against toxin A and prevents the formation of *C. difficile* biofilm (in vitro). In addition, this probiotic helps normalize the composition of the intestinal microbiota, increase the production of SCFAs and the production of secondary bile acids that inhibit the growth of vegetative forms of *C. difficile*. [53, 54, 55, 56]. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 also significantly reduces cecum damage and histological scores (epithelial tissue damage, mucosal congestion and edema, neutrophil infiltration) in *C. difficile* infection (ribotypes 017, 027, 078). This is associated with a decrease in the expression of TNF- α , nuclear factor kappa-B. This probiotic strain can prevent disruption of the intracellular actin network caused by toxins A and B of *C. difficile* [57].

Studies have shown that *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is effective in the primary prevention of clostridial infection. There is strong evidence of its efficacy in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults and children [44]. This probiotic strain is approved in the Russian Federation as a medicinal product (according to the State Register of Medicinal Products) and is recommended for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *C. difficile*-associated disease [58].

Based on the results of a systematic review and meta-analysis of 2 RCTs (92 patients), *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 250 mg 2 times daily for 4 weeks or during antibiotic therapy significantly reduces the risk of clostridial infection in patients with a history of clostridial infection who require systemic antibiotic therapy (OR 0.26; 95 % CI 0.11–0.63; $p = 0.003$) [45].

The above facts were analyzed and served as the basis for the inclusion of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in the clinical guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of the Human Microbiome and the Russian Gastroenterology Association titled “*Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated

disease” as an agent for the primary and secondary prevention of clostridial infection.

O.V. Goloshchapov spoke about the role of fecal transplantation in the treatment of clostridial infection, the main techniques of the procedure and their comparison. This report was prepared by a research group consisting of O.V. Goloshchapov, O.B. Shchukin, A.V. Ishchenko.

Fecal microbiota transplantation (FMT) has been commonly used abroad in clinical practice for the treatment of *C. difficile* infection. Currently, studies on the use of FMT in other areas of medicine are being conducted. At the Pavlov University in Saint Petersburg, about 100 FMT procedures have been performed in immunocompromised patients after hematopoietic stem cell transplantation associated with intestinal graft versus host disease (IGVHD) and patients with IBD associated with *C. difficile* infection.

The efficacy of FMT depends on the donor's characteristics, which include the quantity and type of the graft (native/frozen), storage time, fecal transplant (FT) delivery route, transplant volume, as well as patient factors (the underlying disease, the degree of dysbiosis, the need to prepare the GI tract, the state of the recipient's immune system, the frequency of adverse events after FMT).

An evaluation of potential candidates for FT donation shows that only 28 % of volunteers successfully pass the final screening. Practically, material from allogenic donors is more cost-effective than material from related donors.

In their own study, the authors mostly used frozen transplants (74 %) after storage for 2 to 140 days at -80°C . In 86 % of cases, capsules with frozen fecal microbiota were chosen. 73 % of patients received outpatient treatment. According to multicenter studies, the efficacy of FMT in delivering FT through the working channel of the colonoscope and transplantation via capsules is higher than that of enemas and a nasogastric (nasointestinal) tube. In addition, the efficacy of FMT depends not so much on the volume and dose of the FT, but more on the possibility of repeating the procedure [59]. The changes over time in the content of the main microbial groups should be monitored to confirm the microbiological efficacy of FMT, either with 16S sequencing or using PCR [60].

In total, 2092 patients with suspected *C. difficile* infection were evaluated at the Pavlov University from 2015 to 2021; of these,

35 % had their diagnosis confirmed. The first FMT at the University was performed on September 09, 2015 in a 10-year-old girl with IGVHD and *C. difficile* infection.

Foreign colleagues recommend to use FMT for refractory clostridial infection as an alternative to surgical treatment [5] and/or after more than two relapses and no effect of antibiotic therapy [38]. The efficacy rate of FMT in the treatment of clostridial infection is 92 %, which significantly exceeds the efficacy of fidaxomicin (42 %) and vancomycin (19 %) [61].

A group of investigators from Saint Petersburg presented the results of their own studies of the efficacy of FMT in the treatment of *C. difficile*-associated disease in patients with Crohn's disease. Indications for FMT were refractoriness upon repeated courses of vancomycin ($n = 6$) and its intolerance ($n = 1$). FMT was performed using capsules with frozen fecal microbiota. As early as on day 15 after FMT, all 7 patients had negative *C. difficile* toxin A and B tests (ELISA). With continued immunological, including biological, treatment, a complete clinical response in terms of the course of Crohn's disease was observed in 3 patients on day 3 after FMT and in 4 patients on day 120. Partial clinical response was observed in one patient, and one patient did not respond to therapy. The results of studies of the main groups of microorganisms by PCR indicated the changes in the microbiota composition before and after FMT. Patients with a complete clinical response after FMT had a significant increase in the total bacterial mass and *Bacteroides fragilis* group, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Eubacterium rectale*, *Prevotella* spp, *Roseburia inulinivorans* levels. In the same group of patients, a decrease in *Lactobacillus* spp., *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp, *Streptococcus* spp., *Ruminococcus* spp. levels was observed.

A.P. Kiryukhin presented the results obtained by a group of authors (A.P. Kiryukhin, P.V. Pavlov, A.A. Fedorenko).

At present, the main indication is a recurrent and refractory *C. difficile*-associated disease. Based on current clinical evidence, there are no absolute contraindications to this procedure [62–64]. The safety of FMT was demonstrated in a systematic review involving 4241 patients over a 20-year follow-up period [65].

At the Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State

Medical University, FMT is most commonly performed with endoscopic delivery of intestinal microbiota using an extended gastroscope and colonoscope; its efficacy, according to the literature, is as high as 95 % [62].

In May 2019, the local ethics committee of the Clinic approved the protocol of a prospective, open-label, single-center, comparative clinical study for prospective assessment of the efficacy and safety of endoscopic fecal microbiota transplantation in patients with recurrent/refractory *Clostridium difficile*-associated disease.

Between June 2019 and March 2023, in Clinic there were performed 32 FMT procedures through the upper and lower gastrointestinal tract in 22 patients with a median age of 65 years. The ratio of women to men was 14:8. Indications were moderate refractory clostridial infection in 2 cases, mild recurrent *C. difficile*-associated disease in 10 patients, and moderate disease in 10 patients. Based on clinical improvements and the absence of *C. difficile* toxins A and B, 1 FMT procedure was effective in 13 patients with mild recurrent *C. difficile*-associated disease, 2 procedures were effective in 8 patients with moderate recurrent clostridial colitis, and 3 procedures were required in one patient with moderate-to-severe refractory clostridial colitis. No serious adverse events were reported; mild side effects were reported in 6 patients (27.3 %), these did not require additional drug therapy and resolved spontaneously within 1–2 days. Recurrent clostridial infection was observed in 2 patients (9 %), who were subsequently given a course of antibacterial therapy with subsequent improvement.

Analyzing the obtained results, the authors concluded that endoscopic FMT in patients with recurrent/refractory *C. difficile*-associated disease demonstrated its high clinical efficacy and relative safety.

In his final remarks, Expert Council Chairperson **RAS Academician V.T. Ivashkin** emphasized the relevance, scientific novelty and practical significance of the data and noted the fruitful nature of the discussion. After discussion of the reports, a resolution was adopted.

Expert Council resolution:

1. Spores and vegetative cells of *C. difficile* are commonly found in the environment, which increases the risk of colonization of a healthy person and severe *C. difficile*-associated disease.

2. The composition of the intestinal microbiota, the metabolome, and the strength of the adaptive immune response determine the risk of colonization by *C. difficile* and symptomatic disease.

3. Optimization of the diagnosis of *C. difficile* infection, including limited screening only in persons with diarrhea and performing at least 2 laboratory tests, allows to prevent overdiagnosis and unjustified treatment.

4. Video colonoscopy with biopsy is an additional diagnostic tool that should be used when indicated, as it allows to rule out other causes of diarrhea.

5. The choice of treatment depends on the severity of *C. difficile*-associated disease, but the first-line drug of choice is vancomycin.

6. In patients with severe disease in whom drug therapy is ineffective, fecal microbiota transplantation is useful, as repeatedly demonstrated in clinical studies.

7. Rational and justified use of antibacterial drugs is the main preventive measure in terms of *C. difficile*-associated disease.

8. The addition of the probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 250 mg 2 times a day to the antibacterial treatment course is important for both the primary and secondary prevention of *C. difficile* infection.

References / Литература

- Chang L.L., Allegretti J., Skinner A.M., Dubberke E.R. Oral Vancomycin as Secondary Prophylaxis for Prevention of Recurrent *Clostridioides difficile* Infection. *N Engl J Med.* 2023;388(7):654–6. DOI: 10.1056/NEJMclde2204692
- Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В., Лопина Т.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.* 2016;26(5):56–65. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lopina T.L., Poluektova Ye.A., Shifrin O.S., et al. Diagnostics and treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2016;26(5):56–65 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65
- Fu Y., Luo Y., Grinspan A.M. Epidemiology of community-acquired and recurrent *Clostridioides difficile* infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211016248. DOI: 10.1177/17562848211016248
- Singh T., Bedi P., Bumrah K., Singh J., Rai M., Seelam S. Updates in Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *J Clin Med Res.* 2019;11(7):465–71. DOI: 10.14740/jocmr3854
- Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., LaPlante K., Stewart D.B., Limketkai B.N., Stollman N.H. ACG Clinical Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of *Clostridioides difficile* Infections. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(6):1124–47. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278. Erratum in: *Am J Gastroenterol.* 2022 Feb 1;117(2):358.
- Van Hise N.W., Bryant A.M., Hennessey E.K., Cranage A.J., Khoury J.A., et al. Efficacy of Oral Vancomycin in Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infection in Patients Treated With Systemic Antimicrobial Agents. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):651–3. DOI: 10.1093/cid/ciw401
- Carignan A., Poulin S., Martin P., Labbé A.C., Valiquette L., Al-Bachari H., et al. Efficacy of Secondary Prophylaxis With Vancomycin for Preventing Recurrent *Clostridium difficile* Infections. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(12):1834–40. DOI: 10.1038/ajg.2016.417
- Babar S., El Kurdi B., El Iskandarani M., Haddad I., Imam Z., Alomari M., et al. Oral vancomycin prophylaxis for the prevention of *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2020;41(11):1302–9. DOI: 10.1017/ice.2020.277
- Palleja A., Mikkelsen K.H., Forslund S.K., Kashani A., Allin K.H., Nielsen T., et al. Recovery of gut microbiota of healthy adults following antibiotic exposure. *Nat Microbiol.* 2018;3(11):1255–65. DOI: 10.1038/s41564-018-0257-9
- Schubert A.M., Sinani H., Schloss P.D. Antibiotic-Induced Alterations of the Murine Gut Microbiota and Subsequent Effects on Colonization Resistance against *Clostridium difficile*. *mBio.* 2015;6(4):e00974. DOI: 10.1128/mBio.00974-15
- Martinez E., Taminiau B., Rodriguez C., Daube G. Gut Microbiota Composition Associated with *Clostridioides difficile* Colonization and Infection. *Pathogens.* 2022;11(7):781. DOI: 10.3390/pathogens11070781
- Tomas M.E., Mana T.S.C., Wilson B.M., Nerandzic M.M., Joussef-Piña S., Quiñones-Mateu M.E., Donskey C.J. Tapering Courses of Oral Vancomycin Induce Persistent Disruption of the Microbiota That Provide Colonization Resistance to *Clostridium difficile* and Vancomycin-Resistant Enterococci in Mice. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(5):e02237-17. DOI: 10.1128/AAC.02237-17
- Lawler A.J., Lambert P.A., Worthington T. A Revised Understanding of *Clostridioides difficile* Spore Germination. *Trends Microbiol.* 2020;28(9):744–52. DOI: 10.1016/j.tim.2020.03.004
- Crobach M.T.J., Vernon J.J., Loo V.G., Kong L.Y., Pechiné S., Wilcox M.H., Kuijper A.E.J. Understanding *Clostridium difficile* Colonization. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(2):e00021-17. DOI: 10.1128/CMR.00021-17
- Moono P., Lim S.C., Thomas V. High prevalence of toxigenic *Clostridium difficile* in public space lawns in Western Australia. *Sci Rep.* 2017;7:41196. DOI: 10.1038/srep41196
- Xu C., Weese J.S., Flemming C., Odumeru J., Wariner K. Fate of *Clostridium difficile* during wastewater treatment and incidence in Southern Ontario watersheds. *J Appl Microbiol.* 2014;117(3):891–904. DOI: 10.1111/jam.12575
- Knetsch C.W., Connor T.R., Mutreja A., van Dorp S.M., Sanders I.M., Browne H.P., et al. Whole genome sequencing reveals potential spread of *Clostridium difficile* between humans and farm animals in the Netherlands, 2002 to 2011. *Euro Surveill.* 2014;19(45):20954. DOI: 10.2807/1560-7917.es2014.19.45.20954
- Knight D.R., Squire M.M., Collins D.A., Riley T.V. Genome Analysis of *Clostridium difficile* PCR Ribotype 014 Lineage in Australian Pigs and Humans Reveals a Diverse Genetic Repertoire and Signatures of Long-Range Interspecies Transmission. *Front Microbiol.* 2017;7:2138. DOI: 10.3389/fmicb.2016.02138
- Loo V.G., Brassard P., Miller M.A. Household Transmission of *Clostridium difficile* to Family Members and Domestic Pets. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(11):1342–8. DOI: 10.1017/ice.2016.178

20. Kordus S.L., Thomas A.K., Lacy D.B. Clostridioides difficile toxins: mechanisms of action and antitoxin therapeutics. *Nat Rev Microbiol.* 2022;20(5):285–98. DOI: 10.1038/s41579-021-00660-2
21. Mullish B.H., Allegrretti J.R. The contribution of bile acid metabolism to the pathogenesis of Clostridioides difficile infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021;14:17562848211017725. DOI: 10.1177/17562848211017725
22. Semenyuk E.G., Poroyko V.A., Johnston P.F., Jones S.E., Knight K.L., Gerding D.N., Driks A. Analysis of Bacterial Communities during Clostridium difficile Infection in the Mouse. *Infect Immun.* 2015;83(11):4383–91. DOI: 10.1128/IAI.00145-15
23. Ouyang Z.R., Niu X.R., Wang W.G., Zhao J.H. The role of short-chain fatty acids in Clostridioides difficile infection: A review. *Anaerobe.* 2022;75:102585. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2022.102585
24. Hernández Del Pino R.E., Barbero A.M., Español L.A., Morro L.S., Pasquinelli V. The adaptive immune response to Clostridioides difficile: A tricky balance between immunoprotection and immunopathogenesis. *J Leukoc Biol.* 2021;109(1):195–210. DOI: 10.1002/JLB.4VMR0720-201R
25. Khurana S., Kahl A., Yu K., DuPont A.W. Recent advances in the treatment of Clostridioides difficile infection: the ever-changing guidelines. *Fac Rev.* 2020;9:13. DOI: 10.12703/b/9-13
26. Kukla M., Adrych K., Dobrowolska A., Mach T., Regula J., Rydzewska G. Guidelines for Clostridium difficile infection in adults. *Gastroenterology Rev.* 2020;15(1):1–21. DOI: 10.5114/pg.2020.93629
27. Czepiel J., Drozd M., Pituch H., Kuijper E.J., Perucki W., Mielimmonka A., et al. Clostridium difficile infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(7):1211–21. DOI: 10.1007/s10096-019-03539-6
28. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S., Bakken J.S., Carroll K.C., Coffin S.E., et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):e1–48. DOI: 10.1093/cid/ciy149
29. Baker S.J., Chu D.I. Physical, Laboratory, Radiographic, and Endoscopic Workup for Clostridium difficile Colitis. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33(2):82–6. DOI: 10.1055/s-0039-3400474
30. Tagliaferri A.R., Murray K., Michael P. A Case of Pseudomembranous Colitis of Unknown Etiology. *Cureus.* 2022;14(2):e21914. DOI: 10.7759/cureus.21914
31. Chandrasekaran R., Lacy D.B. The role of toxins in Clostridium difficile infection. *FEMS Microbiol Rev.* 2017;41(6):723–50. DOI: 10.1093/femsre/fux048
32. Abdul J.S., Sundaramurthi S., Elamurugan T.P., Gonneppanavar M., Nelamangala R.V.P. An Unusual Presentation of Pseudomembranous Colitis. *Cureus.* 2019;11(4):e4570. DOI: 10.7759/cureus.4570
33. Talbot I., Price A., Salto-Tellez M. Biopsy Pathology in Colorectal Disease. 2nd ed. London, CRS Press; 2006. DOI: 10.1201/b13363
34. Olofinlade O., Chiang C. Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembrane colitis: a report of four cases. *J Clin Gastroenterol.* 2001;32(1):82–4. DOI: 10.1097/00004836-200101000-00019
35. Артин Л.И., Каццлер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Трида-Х, 1998.
36. Cerilli L.A., Greenson J.K. The differential diagnosis of colitis in endoscopic biopsy specimens: a review article. *Arch Pathol Lab Med.* 2012;136(8):854–64. DOI: 10.5858/arpa.2012-0205-RA
37. Kwon J.H., Reske K.A., Hink T., Burnham C.A.D., Dubberke E.R. Evaluation of Correlation between Pretest Probability for Clostridium difficile Infection and Clostridium difficile Enzyme Immunoassay Results. *J Clin Microbiol.* 2017;55(2):596–605. DOI: 10.1128/JCM.02126-16
38. Johnson S., Laverne V., Skinner A.M., Gonzales-Luna A.J., Garey K.W., Kelly C.P., Wilcox M.H. Clinical Practice Guideline by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA): 2021 Focused Update Guidelines on Management of Clostridioides difficile Infection in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021;73(5):e1029–44. DOI: 10.1093/cid/ciab549
39. Guh A.Y., Kuty P.K. Clostridioides difficile Infection. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):ITC49–64. DOI: 10.7326/AITC201810020
40. Nelson R.L., Suda K.J., Evans C.T. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;3(3):CD004610. DOI: 10.1002/14651858.CD004610.pub5
41. Johnson S., Louie T.G., Gerding D.N., Cornely O.A., Chasan-Taber S., Fitts D., Gelone S.P., Broom C., Davidson D.M. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;59(3):345–54. DOI: 10.1093/cid/ciu313
42. Baunwall S.M.D., Lee M.M., Eriksen M.K., Mullish B.H., Marchesi J.R., Dahlerup J.F., Heas C.L. Faecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile infection: An updated systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;29–30:100642. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100642
43. Rapoport E.A., Baig M., Puli S.R. Adverse events in fecal microbiota transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol.* 2022;35(2):150–63. DOI: 10.20524/aog.2022.0695
44. McFarland L.V., Evans C.T., Goldstein E.J.C. Strain-Specificity and Disease-Specificity of Probiotic Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:124. DOI: 10.3389/fmed.2018.00124
45. Raseen T., Devvrat Y., Muhammad Waqas T., Kaniika S., Darrell P., Sahil K. S136 Efficacy of Saccharomyces boulardii for Prevention of Clostridioides difficile Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(1):S59–60. DOI: 10.14309/01.ajg.0000773016.43460.eb
46. Duan J., Meng X., Liu S., Zhou P., Zeng C., Fu C., et al. Gut Microbiota Composition Associated With Clostridium difficile-Positive Diarrhea and C. difficile Type in ICU Patients. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:190. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00190
47. Berkell M., Mysara M., Xavier B.B., Werkhoven C.H., Monsieurs P., Lammens C., et al. Microbiota-based markers predictive of development of Clostridioides difficile infection. *Nat Commun.* 2021;12(1):2241. DOI: 10.1038/s41467-021-22302-0
48. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., Johnston B.C. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;12(12):CD006095. DOI: 10.1002/14651858.CD006095.pub4
49. Lau C.S.M., Chamberlain R.S. Probiotics are effective at preventing Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gen Med.* 2016;9:27–37. DOI: 10.2147/IJGM.S98280
50. Shen N.T., Maw A., Tmanova L.L., Pino A., Ancy K., Crawford C.V., et al. Timely Use of Probiotics in Hospitalized Adults Prevents Clostridium difficile Infection: A Systematic Review With Meta-Regression Analysis. *Gastroenterology.* 2017;152(8):1889–900.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
51. Madoff S.E., Urquiaga M., Alonso C.D., Kelly C.P. Prevention of recurrent Clostridioides difficile infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe.* 2020;61:102098. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.102098
52. Kaźmierczak-Siedlecka K., Ruszkowski J., Fic M., Folwarski M., Makarewicz W. Saccharomyces boulardii

- dii* CNCM I-745: A Non-bacterial Microorganism Used as Probiotic Agent in Supporting Treatment of Selected Diseases. *Curr Microbiol.* 2020 Sep;77(9):1987–96. DOI: 10.1007/s00284-020-02053-9
53. Valdés-Varela L., Gueimonde M., Ruas-Madiedo P. Probiotics for Prevention and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1050:161–76. DOI: 10.1007/978-3-319-72799-8_10
 54. Gaisawat M.B., MacPherson C.W., Tremblay J., Pivano A., Iskandar M.M., Tompkins T.A., Kubow S. Probiotic Supplementation in a *Clostridium difficile*-Infected Gastrointestinal Model Is Associated with Restoring Metabolic Function of Microbiota. *Microorganisms.* 2020;8(1):60. DOI: 10.3390/microorganisms8010060
 55. Lacotte P.A., Simons A., Bouttier S., Malet-Vilmagne J., Nicolas V., Janoir C. Inhibition of In Vitro *Clostridioides difficile* Biofilm Formation by the Probiotic Yeast *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 through Modification of the Extracellular Matrix Composition. *Microorganisms.* 2022;10(6):1082. DOI: 10.3390/microorganisms10061082
 56. Kelly C.P., Chong-Nguyen C., Palmieri L.J., Pallav K., Dowd S.E., Humbert L., et al. *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 modulates the fecal bile acids metabolism during antimicrobial therapy in healthy volunteers. *Front Microbiol.* 2019;10:336. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00336
 57. Koon H.W., Su B., Xu C., Mussatto C.C., Tran D.H., Lee E.C., et al. Probiotic *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 prevents outbreak-associated *Clostridium difficile*-associated cecal inflammation in hamsters. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;311(4):G610–23. DOI: 10.1152/ajpgi.00150.2016
 58. Ивашкин В.Т., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии гепатологии колопроктологии.* 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Abdulganieva D.I., Alekseenko S.A., Gorelov A.V., Zakharova I.N., et al. Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
 59. Cammarota G., Ianiro G., Tilg H., The European FMT Working Group, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut.* 2017;66:569–80. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017
 60. Голощанов О.В., Чухловин А.Б., Бакин Е.А., Станевич О.В., Клементьева Р.В., Щербаков А.А. и др. Трансплантация фекальной микробиоты при реакции «трансплантат против хозяина» у детей и взрослых: методы, клинические эффекты, безопасность. *Терапевтический архив.* 2020;92(7):43–54. [Goloshchapov O.V., Chukhlov A.B., Bakin E.A., Stanevich O.V., Klementeva R.V., Shcherbakov A.A., et al. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: methods, clinical effects, safety. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2020;92(7):43–54 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.07.000773
 61. Hvas C.L., Jørgensen S.M.D., Jørgensen S.P., Storgaard M., Lemming L., Hansen M.M., et al. Fecal Microbiota Transplantation Is Superior to Fidaxomicin for Treatment of Recurrent *Clostridium difficile* Infection. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1324–32.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019
 62. Wang J.W., Kuo C.H., Kuo F.C., Wang Y.K., Hsu W.H., Yu F.J., et al. Fecal microbiota transplantation: Review and update. *J Formos Med Assoc.* 2019;118 (Suppl 1):S23–31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011
 63. Panchal P., Budree S., Scheeler A., Medina G., Seng M., Wong W.F., et al. Scaling Safe Access to Fecal Microbiota Transplantation: Past, Present, and Future. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018;20(4):14. DOI: 10.1007/s11894-018-0619-8
 64. Tkach S., Dorofeyev A., Kuzenko I., Boyko N., Falalyeyeva T., Boccuto L., et al. Current Status and Future Therapeutic Options for Fecal Microbiota Transplantation. *Medicina (Kaunas).* 2022;58(1):84. DOI: 10.3390/medicina58010084
 65. Marcella C., Cui B., Kelly C.R., Ianiro G., Cammarota G., Zhang F. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;53(1):33–42. DOI: 10.1111/apt.16148

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Chief of Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, 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>

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, 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>

Oleg V. Goloshchapov — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of anesthesiology and resuscitation, Pavlov University, St. Petersburg, Head of ICU No. 3, R.M. Gorbacheva Research Institute of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.

Contact information: golocht@yandex.ru;

197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str., 6–8.

Aleksandr A. Derinov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Department of Surgery, Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University.

Contact information: alexandr.derinov@gmail.com;

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

Oksana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief External Gastroenterologist of the Central Federal District of the Russian Federation.

Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Konstantin V. Ivashkin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: 2135833@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Olga Yu. Kiseleva — Cand. Sci. (Med.); Head of the Department of Resuscitation and Intensive Care, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology,

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: oyukisa@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.); Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No 2, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: andresteam@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

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

Контактная информация: dna-mit8@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

Голощاپов Олег Валерьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий ОРИТ № 3 Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой.

Контактная информация: golocht@yandex.ru;

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

Деринев Александр Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: alexandr.derinov@gmail.com;

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

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

Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: 2135833@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5699-541X>

Киселева Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: oyukisa@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8630-3616>

Кирюхин Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: andresteam@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Olga S. Lyashenko* — Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: olga-ljashenko@rambler.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology; Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Aleksandr S. Tertychnyy — Dr. Sci. (Med.), Professor; Strukov Department of Anatomical Pathology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, bld. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Anatoly I. Ulyanin — Gastroenterologist, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Arkadiy A. Sheptulin — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Ляшенко Ольга Сергеевна* — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: olga-ljashenko@rambler.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7330-6268>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1312-120X>

Тертычный Александр Семёнович — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Ульянин Анатолий Игоревич — врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Шептулин Аркадий Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: sheptulin_a_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor; Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology; Head, Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Submitted: 30.03.2023 Accepted: 21.04.2023 Published: 28.04.2023
Поступила: 30.03.2023 Принята: 21.04.2023 Опубликовано: 28.04.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44>
УДК 616.34-009-02



Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: клинико-лабораторные сопоставления

О.В. Гаус*, М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить уровень гормонов стресса (кортизол в слюне), нейромедиаторов (серотонин в сыворотке крови, дофамин в плазме крови) во взаимосвязи с пищевыми привычками, уровнем тревоги и депрессии у пациентов с СРК.

Материалы и методы. Проведено открытое когортное проспективное исследование с включением 263 пациентов с установленным диагнозом СРК, среди них 189 (71,9 %) женщин и 74 (28,1 %) мужчины. Средний возраст пациентов с СРК составил 29 [25; 35] лет. В контрольную группу вошли 40 здоровых добровольцев. Всем включенным в исследование лицам проводилась оценка рациона питания и пищевых привычек по опросникам WHO CINDI program questionnaire, «Информация о питании и пищевом поведении», выраженности тревоги и депрессии по опроснику HADS, в том числе уровня специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов по опроснику VSI, качества жизни по опроснику IBS-QoL. Кроме того, методом иммуноферментного анализа проводилась оценка уровней кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови и дофамина в плазме крови.

Результаты. Среди пациентов с СРК, по сравнению с лицами группы контроля, отмечается статистически значимо более высокий уровень кортизола в утренней и вечерней порциях слюны ($U = 19,5$, $p < 0,001$ и $U = 111,5$, $p < 0,001$ соответственно), серотонина в сыворотке крови ($U = 269,0$, $p = 0,042$) и более низкий уровень дофамина в плазме крови ($U = 93,5$, $p = 0,0002$). Среднее значение уровня кортизола в слюне среди пациентов с СРК составило 45,39 [29,86; 70,10] нг/мл в утренние часы и 19,21 [13,98; 23,50] нг/мл в вечерние, тогда как в группе здоровых лиц — 19,00 [16,50; 21,70] и 9,70 [8,50; 10,50] нг/мл соответственно. Среднее значение уровня серотонина в сыворотке крови среди пациентов с СРК составило 188,78 [150,41; 230,32] нг/мл, дофамина в плазме — 28,83 [20,08; 41,54] нг/мл, среди здоровых лиц — 142,8 [130,52; 154,15] и 58,20 [48,15; 66,62] нг/мл соответственно.

Выводы. У пациентов с СРК секреция гормона стресса (кортизол) и нейромедиаторов (серотонин, дофамин) находится в тесной взаимосвязи с характером питания, уровнем тревоги и депрессии, а также ассоциирована с клиническим вариантом и степенью тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кортизол, серотонин, дофамин, нейромедиаторы, гормон стресса, тревога, депрессия, пищевые привычки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: клинико-лабораторные сопоставления. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):34–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44>

Eating Habits, Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Laboratory Comparisons

Olga V. Gaus*, Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim: to assess the level of stress hormones (cortisol in saliva), neurotransmitters (serotonin in blood serum, dopamine in blood plasma) in relation to eating habits, anxiety and depression levels in patients with IBS.

Materials and methods. An open cohort prospective study was conducted with the inclusion of 263 patients with an established diagnosis of IBS, among them 189 (71.9 %) women and 74 (28.1 %) men. The average age of patients with IBS was 29 [25; 35] years. The control group included 40 healthy volunteers. All individuals included in the study were assessed for diet and eating habits using the WHO CINDI program questionnaire, "Information on Nutrition and

Eating Behavior”, the severity of anxiety and depression according to the HADS questionnaire, the level of specific anxiety in relation to gastrointestinal symptoms according to the VSI questionnaire, quality of life according to the IBS-QoL questionnaire. In addition, the enzyme immunoassay method was used to assess the levels of cortisol in the morning and evening portions of saliva, serotonin in the blood serum and dopamine in the blood plasma.

Results. Among patients with IBS there is a statistically significantly higher level of cortisol in the morning and evening portions of saliva ($U = 19.5$, $p < 0.001$ and $U = 111.5$, $p < 0.001$, respectively), serotonin in blood serum ($U = 269.0$, $p = 0.042$) and lower plasma dopamine levels ($U = 93.5$, $p = 0.0002$) compared with controls. The mean salivary cortisol level among patients with IBS was 45.39 [29.86; 70.10] ng/ml in the morning and 19.21 [13.98; 23.50] ng/ml in the evening, while in the group of healthy individuals it was 19.0 [16.5; 21.7] and 9.7 [8.5; 10.5] ng/ml, respectively. The average content of serotonin in blood serum in patients with IBS was 188.78 [150.41; 230.32] ng/ml, among healthy individuals — 142.80 [130.52; 154.15] ng/ml. The average content of dopamine in blood plasma in patients with IBS was 28.83 [20.08; 41.54] ng/ml, in healthy individuals — 58.20 [48.15; 66.62] ng/ml.

Conclusion. In patients with IBS the secretion of the stress hormone (cortisol) and neurotransmitters (serotonin, dopamine) is closely related to the nature of nutrition, the level of anxiety and depression, and is also associated with the clinical variant and severity of the course of the disease.

Keywords: irritable bowel syndrome, cortisol, serotonin, dopamine, neurotransmitters, stress hormone, anxiety, depression, eating habits

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

For citation: Gaus O.V., Livzan M.A. Eating Habits, Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Laboratory Comparisons. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):34–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44>

Синдром раздраженного кишечника (СРК) является одним из наиболее распространенных функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), которое характеризуется рецидивирующей абдоминальной болью, связанной с нарушением привычной деятельности кишечника, при исключении других причин, способных объяснить эти симптомы [1, 2]. Глобальная распространенность СРК оценивается примерно в 10–15 % с разбросом диапазона от 1,1 до 35,5 % в различных регионах мира [3]. Хорошо известно, что заболевание не влияет на продолжительность жизни, при этом значительно снижает качество жизни, трудовой потенциал и социальную активность пациентов [4].

Установлено, что СРК — многофакторное заболевание, в формировании которого участвуют генетическая предрасположенность, психологический статус, стресс и такие факторы окружающей среды, как диета, перенесенные острые кишечные инфекции, применение антибактериальных препаратов [5]. Указанные факторы способствуют изменению микробного пейзажа, активации иммунной системы и развитию воспаления низкой степени активности в слизистой оболочке кишечника, повышению проницаемости эпителиального барьера, в результате чего нарушается функционирование оси «мозг — кишечник», что в конечном итоге приводит к возникновению висцеральной гиперчувствительности и моторной дисфункции, а как следствие, формированию СРК [6, 7]. Несмотря на достигнутые успехи в изучении СРК, эффективность терапии больных остается достаточно низкой, что требует разработки индивидуализированных программ курации пациентов на основании комплексного анализа взаимодействия основных факторов развития заболевания, прежде всего ключевых модифицируемых — пищевых привычек, а также уровня тревоги и депрессии.

Цель: оценить уровень гормонов стресса (кортизол в слюне), нейромедиаторов (серотонин в сыворотке крови, дофамин в плазме крови) во взаимосвязи с пищевыми привычками, уровнем тревоги и депрессии у пациентов с СРК.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проведено открытое исследование методом поперечного среза, в которое были включены 263 пациента в возрасте старше 18 лет с установленным диагнозом СРК в соответствии с клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК [1]. Представленное исследование является продолжением ранее опубликованной работы [8]. Критериями исключения из исследования являлись органические заболевания пищеварительного тракта, а также других органов и систем, которые могут протекать «под маской» СРК, тяжелое течение сопутствующих заболеваний, беременность или период лактации, любые психиатрические заболевания, отказ от участия в исследовании. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Среди включенных в исследование пациентов 189 (71,9 %) женщин и 74 (28,1 %) мужчины. Средний возраст пациентов с СРК составил 29 [25; 35] лет, средняя длительность заболевания — 26 [15; 42] месяцев. У 84 (31,9 %) диагностирован СРК с преобладанием диареи (СРК-Д), у 92 (34,8 %) — СРК с преобладанием запора (СРК-З), у 71 (26,9 %) — СРК со смешанным вариантом нарушения моторики (СРК-См), у 16 (6,4 %) — неклассифицируемый вариант СРК (СРК-Н). Ввиду малой выборки пациентов с СРК-Н и отсутствия

специфических характеристик группы данные пациенты были объединены в одну группу с пациентами с СРК-См. Легкое течение заболевания отмечалось у 110 пациентов (41,9 %), среднетяжелое — у 99 (37,6 %), тяжелое — у 54 (20,5 %). Пациенты с СРК составили основную исследовательскую группу. В группу сравнения вошли 40 здоровых лиц, сопоставимые по полу и возрасту с участниками основной группы.

Для оценки выраженности симптомов СРК (абдоминальная боль, запор, диарея, вздутие живота и метеоризм) за последние 4 недели использовалась цифровая версия визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Структура рациона среди анкетированных лиц оценивались по опроснику WHO CINDI program questionnaire [9], пищевые предпочтения и доступность различных продуктов питания — по опроснику «Информация о питании и пищевом поведении», разработанному на кафедре гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России и рекомендованному для проведения социологических исследований здоровья населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга [10]. Для оценки выраженности тревоги и депрессии использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale), разработанная A.S. Zigmond, R.P. Snaith для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики [11]. Уровень специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов при СРК определялся с помощью индекса висцеральной чувствительности VSI (Visceral Sensitivity Index), предложенного J. Labus et al. [12, 13]. Качество жизни пациентов оценивалось по данным опросника IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life) [14].

Кроме того, всем пациентам и лицам группы сравнения на базе ЦНИЛ ОмГМУ проводилось лабораторное исследование по определению уровня кортизола в слюне, серотонина в сыворотке крови и дофамина в плазме крови методом иммуноферментного анализа. Для оценки содержания кортизола в слюне использовались тест-системы Cortisol Saliva ELISA (Diagnostics Biochem Canada Inc, Канада), серотонина в сыворотке крови — Serotonin ELISA (IBL, Германия), дофамина в плазме крови — Dopamine ELISA (IBL, Германия).

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA v.6.1 (русифицированная версия). Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и стандартных ошибок среднего, а также медианы (Me), 25 и 75 % процентилей (P25 и P75 соответственно). В связи с наличием распределения, отличного от нормального, для сравнения независимых групп использовали критерий Манна — Уитни (U),

критерий Краскелла — Уоллиса (H). Для анализа качественных данных (номинальных, порядковых, ранговых) и анализа частот использовали критерий сопряженности χ^2 Пирсона. Степень взаимосвязи между двумя переменными устанавливали методом корреляционного анализа Спирмена с определением коэффициента ранговой корреляции (r_s). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе клинических симптомов заболевания наличие абдоминальной боли, связанной с нарушением частоты стула и/или формы кала, зафиксировано у всех пациентов, поскольку это является основным критерием постановки диагноза СРК. Средняя выраженность абдоминальной боли по ВАШ среди включенных в исследование пациентов составила 5 [3; 7] баллов. Нарушение моторики по типу запора было зафиксировано у 166 (63 %) пациентов, по типу диареи — у 157 (59,7 %), при этом изолированно синдром запора встречался у 92 (34,8 %) пациентов, синдром диареи — у 84 (31,9 %), чередование запора и диареи — у 87 (33,1 %). Средняя выраженность запора по ВАШ составила 3 [1; 6] балла, диареи — 4 [1; 6]. Кроме того, 221 (84,0 %) пациент с СРК при расспросе сообщил о наличии метеоризма или вздутия живота, средняя выраженность симптома по ВАШ составила 4,5 [3; 7] балла.

При анализе пищевых привычек и предпочтений установлено, что в большинстве случаев пациенты с СРК испытывают различного рода вкусовые пристрастия. К примеру, среди пациентов с СРК-Д выявлено пристрастие к соленой пище ($\chi^2 = 33,87$, $p < 0,001$), с СРК-З — к сладким ($\chi^2 = 23,41$, $p < 0,001$) и мучным продуктам ($\chi^2 = 36,85$, $p < 0,001$). Вместе с тем пациенты с СРК реже испытывали тягу к мясной пище ($\chi^2 = 43,89$, $p < 0,001$) и для них характерно низкое потребление мяса и мясных продуктов ($\chi^2 = 7,21$, $p = 0,0072$), по сравнению со здоровыми лицами. Так, в группе пациентов с СРК 9 (3,4 %) вообще не употребляли мясо и мясные продукты, 104 (39,6 %) употребляли их 1–2 раза в неделю, 131 (49,8 %) — 3–4 раза в неделю и лишь 19 (7,2 %) — 5 раз и более в неделю.

Еще одной особенностью питания пациентов с СРК, включенных в наше исследование, оказалось низкое потребление молока и кисломолочных продуктов ($U = 142,5$, $p < 0,001$). Так, 66 (25,1 %) пациентов с СРК сообщили о полном отказе от употребления молока и молочных продуктов. При этом общее количество потребляемого молока и молочных продуктов снижалось по мере увеличения выраженности абдоминальной боли ($\chi^2 = 11,55$, $p < 0,001$) и диареи ($\chi^2 = 15,38$, $p < 0,001$). Также для пациентов с СРК характерно низкое потребление овощей ($U = 206,5$, $p < 0,008$)

и фруктов ($U = 247,0$, $p < 0,024$), по сравнению со здоровыми лицами. Ежедневное количество потребляемых свежих овощей и фруктов в основной группе составило 150 [100; 200] и 75 [40; 140] г/сут, а в группе контроля — 300 [250; 350] и 200 [200; 250] г/сут соответственно. Вместе с тем среди лиц основной группы обнаружено повышенное потребление соли ($\chi^2 = 16,237$, $p = 0,0002$). В частности, 30 (11,41 %) пациентов с СРК всегда досаливают приготовленную пищу, даже не пробуя ее, еще 151 (57,41 %) досаливают пищу в случае, если считают ее недостаточно соленой. Наибольшее потребление соли отмечено среди пациентов с СРК-Д ($\chi^2 = 19,74$, $p < 0,001$).

Кроме того, у пациентов с СРК чаще регистрировались нарушения режима питания. Так, 112 (42,6 %) пациентов с СРК принимают пищу лишь 1–2 раза в сутки, 161 (61,2 %) сообщил об эпизодах частого переедания в вечерние часы, 154 (58,6 %) — об ограничении времени на прием пищи, 57 (21,7 %) — об отсутствии возможности регулярного приема пищи. Опасаясь появления симптомов, пациенты с СРК реже посещают места общественного питания ($\chi^2 = 33,51$, $p < 0,001$), при этом только 20 (7,63 %) берут с собой еду из дома.

При анализе данных опросника HADS признаки тревоги и депрессии статистически значимо чаще встречались в группе пациентов с СРК ($\chi^2 = 14,82$, $p = 0,0006$ и $\chi^2 = 8,15$, $p = 0,0169$ соответственно). Признаки тревоги (8 и более баллов по субшкале HADS-A) были выявлены у 207 (78,7 %) пациентов с СРК, признаки депрессии (8 и более баллов по субшкале HADS-D) — у 128 (48,6 %). Суммарный балл по субшкале тревоги HADS-A среди пациентов с СРК составил 9 [8; 12], по субшкале депрессии HADS-D — 8 [4; 10], в то время как среди здоровых лиц — 3 [0,75; 3,5] и 1 [1; 2], соответственно ($U = 238,0$, $p = 0,0192$ и $U = 178,5$, $p = 0,0033$). Интересно, что достоверно более высокий балл по субшкале HADS-A имели пациенты с СРК-Д, а по субшкале HADS-D — СРК-З ($U = 291,5$, $p = 0,0009$ и $U = 342,5$, $p = 0,0043$ соответственно). К тому же распространенность признаков тревоги и депрессии нарастала по мере увеличения тяжести заболевания ($\chi^2 = 43,24$, $p < 0,001$ для тревоги и $\chi^2 = 40,63$, $p < 0,001$ для депрессии).

Показатель специфической гастроинтестинальной тревоги, оцениваемый по опроснику VSI, в группе пациентов с СРК также был статистически значимо выше, чем в группе здоровых лиц, и составил 49 [38; 58] баллов ($U = 1,0$, $p = 0,0000$). При этом самый высокий показатель индекса VSI был выявлен среди пациентов с СРК-Д — 53 [46,7; 66,3] по сравнению с пациентами с СРК-З и СРК-См — 48 [40; 57] и 46 [35; 58,5], соответственно.

Одновременно с этим у пациентов с СРК наблюдалось более низкое качество жизни ($U = 0,0$, $p = 0,0000$). Суммарный показатель IBS-QoL в основной группе составил 67,6 [54,4; 86,7], в группе

контроля — 100,0 [99,6; 100,0]. Самый низкий показатель IBS-QoL выявлен в группе СРК-Д — 61,8 [54,2; 81,1], в группе СРК-З показатель составил 66,2 [50,0; 87,5], в группе СРК-См — 68,0 [59,6; 86,8].

При исследовании уровня кортизола в слюне больных СРК выявлено статистически значимое его повышение как в утренней порции, так и в вечерней по сравнению с лицами контрольной группы ($U = 19,5$, $p < 0,001$ и $U = 111,5$, $p < 0,001$ соответственно). Среднее значение уровня кортизола в слюне среди пациентов с СРК составило 45,39 [29,86; 70,10] нг/мл в утренние часы и 19,21 [13,98; 23,50] нг/мл — в вечерние, тогда как в группе здоровых лиц — 19,00 [16,50; 21,70] и 9,70 [8,50; 10,50] нг/мл соответственно. Безусловно, более высокий уровень кортизола в утренние часы является физиологичным, вместе с тем следует отметить избыточную реактивность в отношении продукции утреннего (базального) кортизола у больных СРК, включенных в наше исследование.

В целом ряде работ показано, что стресс и дисфункция вегетативной нервной системы тесно связаны с развитием СРК посредством активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [15–18]. В условиях воздействия различных физических или психологических раздражителей усиливается секреция корой надпочечников гормона кортизола, регулирующего ответную реакцию организма на стресс, в том числе висцеральную чувствительность и моторику на уровне толстой кишки [16, 17]. Установлено, что кортизол стимулирует иммунный ответ по Th2-пути в слизистой оболочке толстой кишки, в результате чего в ней увеличивается количество тучных клеток [19, 20]. В свою очередь, высвобождающиеся в процессе дегрануляции тучных клеток гистамин, серотонин и протеазы вызывают возбуждение афферентных нейронов энтеральной нервной системы, вызывая развитие гастроинтестинальных симптомов [21, 22].

При анализе уровня кортизола среди пациентов с СРК в зависимости от тяжести течения заболевания установлено, что секреция кортизола как в утренние, так и в вечерние часы нарастает по мере увеличения тяжести заболевания (табл. 1).

Представляет особый интерес анализ соотношения уровня кортизола утром и вечером. Среди лиц контрольной группы оно составляет 1,96, что сопоставимо с соотношением показателей в подгруппе пациентов с легким течением СРК — 1,9. Вместе с тем по мере увеличения степени тяжести СРК наблюдается увеличение соотношения до 2,87 при среднетяжелом течении заболевания и до 3,45 при тяжелом течении СРК, что свидетельствует о нарушении регуляторных механизмов продукции гормонов стресса с максимальной реактивностью у лиц с тяжелым течением СРК.

При сравнении пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания оказалось, что наиболее высокий уровень утреннего

Таблица 1. Среднее содержание кортизола в утренней и вечерней порции слюны среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести заболевания и у здоровых лиц

Table 1. The average content of cortisol in the morning and evening portion of saliva among patients with IBS depending on the severity of the disease and in healthy individuals

Группа Group	Кортизол утро, нг/мл Morning cortisol, ng/ml	Кортизол вечер, нг/мл Evening cortisol, ng/ml
Легкое течение Mild course	30,03 [25,45; 38,16]	15,80 [11,75; 19,29]
Среднетяжелое течение Moderate course	59,32 [40,57; 71,79]	20,67 [15,22; 25,31]
Тяжелое течение Severe course	84,09 [65,76; 94,10]	24,40 [19,31; 32,46]
Здоровые лица Healthy individuals	19,00 [16,50; 21,70]	9,70 [8,50; 10,50]

Примечание. Различия между группами статистически значимы. $H = 56,18$, $p < 0,001$ для утренней порции и $H = 28,95$, $p = 0,03$ для вечерней порции.

Note. Differences between groups are statistically significant $H = 56,18$, $p < 0.001$ for the morning portion and $H = 28,95$, $p = 0.03$ for the evening portion.

(базального) и вечернего (стрессового) кортизола характерен для пациентов с СРК-Д (табл. 2).

При анализе пищевых привычек оказалось, что у лиц с высоким уровнем кортизола в слюне отмечается пристрастие к соленой пище ($\chi^2 = 4,10$, $p = 0,043$) и острым закускам ($\chi^2 = 4,65$, $p < 0,001$), также, как правило, содержащим избыточное количество соли. Одно из возможных объяснений этому заключается в том, что повышение содержания кортизола при активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в условиях хронического стресса ассоциировано с увеличением экскреции Na с мочой, приводящей к гипонатриемии и появлению физиологической потребности в восполнении запасов данного электролита в организме [23].

Высокий уровень кортизола в утренней порции слюны в группе СРК-Д коррелировал с тяжелым течением заболевания ($r_s = 0,682$, $p < 0,005$), более высокими баллами по субшкале тревоги HADS-A ($r_s = 0,697$, $p < 0,001$), более высоким уровнем

специфической гастроинтестинальной тревоги по опроснику VSI ($r_s = 0,708$, $p < 0,001$) и более низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL ($r_s = -0,496$, $p < 0,05$).

При оценке уровня серотонина в сыворотке крови показатели в основной группе статистически значимо превышали таковые в группе контроля ($U = 269,0$, $p = 0,042$). Среднее значение среди пациентов с СРК составило 188,78 [150,41; 230,32] нг/мл, среди здоровых лиц — 142,80 [130,52; 154,15] нг/мл.

Серотонин (5-гидрокситриптамиин, или 5-НТ), 90 % которого синтезируется в энтерохромаффинных клетках кишечника, сочетает в себе свойства гормона и нейротрансмиттера [24]. 5-НТ осуществляет связь между центральной нервной системой и энтеральной нервной системой кишечника, а также необходим для нормального функционирования пищеварительного тракта [25]. Показано, что нарушение синтеза 5-НТ ассоциировано с активацией иммунных клеток в слизистой оболочке,

Таблица 2. Среднее содержание кортизола в утренней и вечерней порции слюны среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания и у здоровых лиц

Table 2. The average content of cortisol in the morning and evening portion of saliva among patients with IBS depending on subtype of the disease and in healthy individuals

Группа Group	Кортизол утро, нг/мл Morning cortisol, ng/ml	Кортизол вечер, нг/мл Evening cortisol, ng/ml
СРК-Д IBS-D	62,48 [36,49; 87,03]	21,30 [15,03; 29,40]
СРК-З IBS-C	32,39 [26,03; 54,41]	15,70 [10,73; 19,36]
СРК-См IBS-M	53,84 [33,39; 69,62]	19,90 [16,87; 23,80]
Здоровые лица Healthy individuals	19,00 [16,50; 21,70]	9,70 [8,50; 10,50]

Примечание. Различия между группами статистически значимы. $H = 45,96$, $p < 0,001$ для утренней порции и $H = 38,42$, $p = 0,02$ для вечерней порции.

Note. Differences between all groups are statistically significant $H = 45,96$, $p < 0.001$ for the morning portion and $H = 38,42$, $p = 0.02$ for the evening portion.

повышением проницаемости эпителиального кишечного барьера, развитием висцеральной гиперчувствительности и изменений моторики толстой кишки [26, 27]. Интересно также, что 5-НТ играет важную роль в определении чувства кворума (QS) — сигнального механизма взаимодействия кишечных бактерий друг с другом, и дисфункция серотонинового пути может потенциально изменять состав кишечной микробиоты, а следовательно, определять характер и тяжесть течения СРК [28].

При анализе уровня серотонина по группам в зависимости от подтипа заболевания нами были выявлены статистически значимые различия ($H = 72,63$, $p < 0,001$): от самого высокого показателя в группе СРК-Д — 235,50 [205,47; 293,05] нг/мл, до самого низкого в группе СРК-З — 123,01 [109,02; 150,72] нг/мл. Среднее содержание серотонина в сыворотке крови у пациентов с СРК-См составило 200,35 [168,53; 230,32] нг/мл. Среднее содержание серотонина в сыворотке крови пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц представлено на рисунке 1.

Полученные нами результаты согласуются с данными других работ, в которых сообщалось, что повышенная выработка серотонина играет важную роль в патофизиологии СРК-Д [29]. Установлено, что серотонин увеличивает частоту и силу пропульсивных сокращений кишечника посредством стимуляции рецепторов 5НТЗ [30], поэтому одним из подтверждений роли избыточной секреции серотонина в развитии СРК-Д является доказанная

эффективность применения антагониста рецептора 5-НТЗ алосетрона у женщин с СРК-Д [31, 32].

При анализе показателей содержания серотонина в сыворотке крови среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести заболевания статистически значимых различий между группами получено не было ($H = 6,29$, $p = 0,3049$). Однако повышение уровня серотонина по мере увеличения степени тяжести СРК оказалось статистически значимым в группе пациентов с СРК-Д ($H = 65,29$, $p < 0,001$). Напротив, в группе пациентов с СРК-З самое низкое содержание серотонина в сыворотке крови наблюдалось у пациентов с тяжелым течением заболевания — 96,88 [76,24; 105,80] нг/мл, и этот показатель был достоверно ниже не только по сравнению с пациентами с СРК-З с легким и среднетяжелым течением ($H = 20,38$, $p = 0,028$), но также по сравнению со здоровыми лицами ($U = 304,5$, $p = 0,002$).

Вместе с тем повышенный уровень серотонина коррелировал с частотой стула ($r_s = 0,627$, $p = 0,0004$) и выраженностью абдоминальной боли ($r_s = 0,458$, $p = 0,003$), а среди пациентов с СРК-Д также со степенью тяжести заболевания ($r_s = 0,741$, $p = 0,0001$).

При анализе пищевых привычек оказалось, что пациенты с низким уровнем серотонина в сыворотке крови чаще отдают предпочтение жирной пище ($\chi^2 = 9,89$, $p = 0,002$), реже употребляют мясо и мясные продукты ($\chi^2 = 11,25$, $p = 0,027$). Известно, что жиры ингибируют синтез серотонина, в то время как белки оказывают противоположный

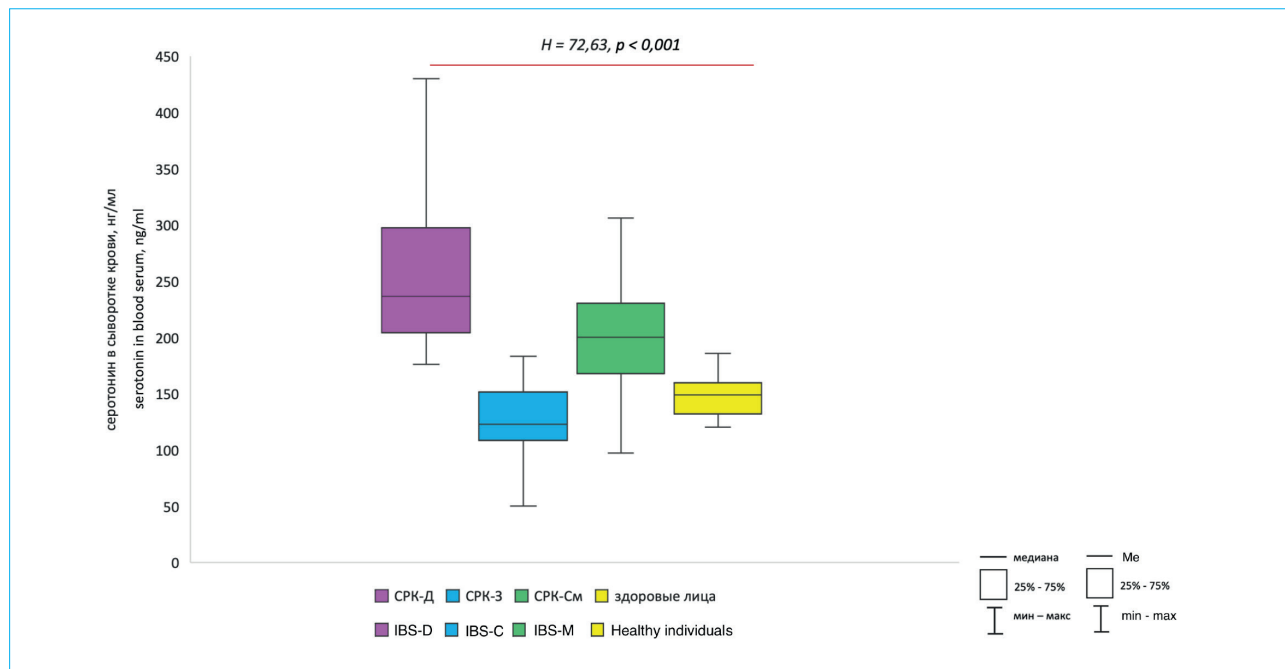


Рис. 1. Среднее содержание серотонина в сыворотке крови пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц

Fig. 1. The average content of serotonin in the blood serum of patients with IBS by groups depending on subtype of the disease and among healthy individuals

эффект, поскольку служат источником незаменимой аминокислоты L-триптофан — субстрата для синтеза 5-НТ в организме [33]. Кроме того, показано, что уменьшение поступления триптофана с пищей сопровождается сокращением численности утилизирующих его бактерий рода *Lactobacillus* в кишечнике [34]. Как известно, данные бактерии являются основными продуцентами короткоцепочечных жирных кислот, снижение содержания которых ассоциировано с развитием феномена висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики у пациентов с СРК [35].

В проведенном нами исследовании среди пациентов с СРК отмечался также статистически значимо более низкий уровень дофамина в плазме крови — 28,83 [20,08; 41,54] нг/мл, чем у здоровых лиц — 58,20 [48,15; 66,62] нг/мл ($U = 93,5$, $p = 0,0002$). Полученные данные не противоречат результатам других исследований, в которых показано, что для пациентов с СРК характерны пониженные уровни дофамина в плазме крови и моче [36, 37], а введение леводопы и агонистов дофамина вызывает улучшение как гастроинтестинальных, так и внекишечных проявлений СРК [38]. Известно, что дофамин — предшественник норадреналина и адреналина, относится к возбуждающим нейромедиаторам центральной нервной системы, связанным с восприятием хронической боли и развитием депрессии [39, 40]. Исследования в области физиологии показывают, что дофаминергические механизмы важны и в регуляции моторики пищеварительного тракта [41]. У человека

дофамин подавляет перистальтику верхних отделов пищеварительного тракта, но стимулирует перистальтику толстой кишки. Эти противоположные эффекты на двигательную активность предполагают наличие гетерогенных популяций дофаминергических рецепторов по ходу пищеварительного тракта. Установлено, что ингибирующий эффект дофамина реализуется воздействием на рецепторы D1 гладкомышечных клеток, регулирующие расслабление мышц, и рецепторы дофамина на постганглионарных холинергических нейронах, где он препятствует высвобождению ацетилхолина, тогда как стимулирующий эффект опосредуется рецепторами D2 на пресинаптических постганглионарных симпатических нейронах, где дофамин тормозит высвобождение норадреналина [42].

В проведенном нами исследовании при сравнении показателей по группам в зависимости от подтипа заболевания статистически значимо более низкое содержание дофамина в плазме крови было получено в группе СРК-З — 19,55 [11,38; 25,88] нг/мл, в группе СРК-См средний показатель составил 30,10 [23,78; 39,98] нг/мл, в группе СРК-Д — 42,29 [30,63; 52,12] нг/мл ($H = 84,51$, $p < 0,001$). Среднее содержание дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц представлено на рисунке 2.

Имеющиеся в литературе данные об изменении содержания дофамина при различных клинических вариантах СРК достаточно противоречивы. Есть исследования, демонстрирующие снижение

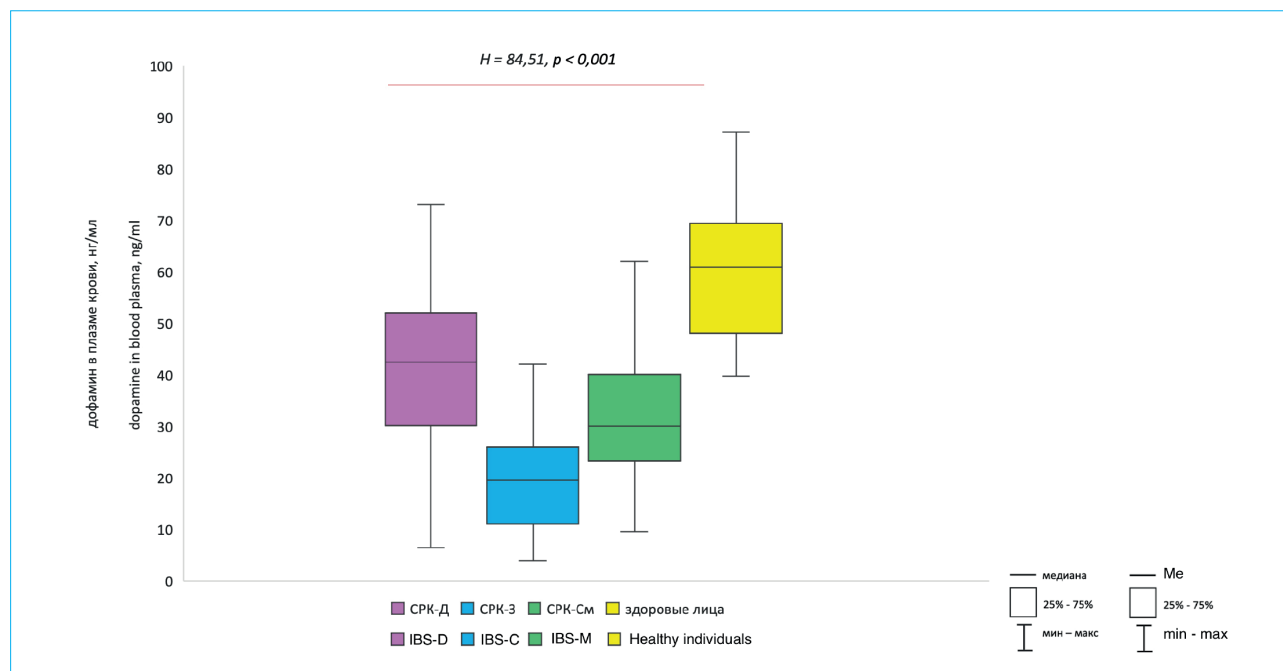


Рис. 2. Среднее содержание дофамина в плазме крови пациентов с СРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц

Fig. 2. The average content of dopamine in the blood plasma of patients with IBS by groups depending on subtype of the disease and among healthy individuals

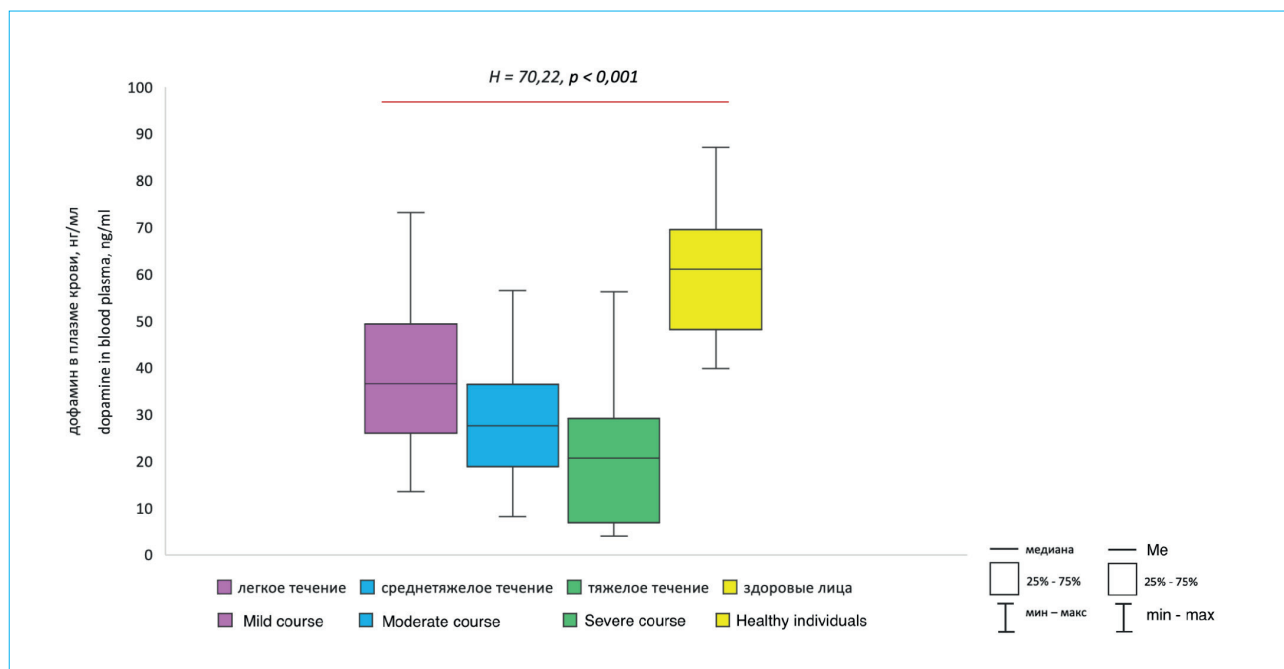


Рис. 3. Среднее содержание дофамина в плазме крови пациентов с СРК по группам в зависимости от степени тяжести заболевания и среди здоровых лиц

Fig. 3. The average content of dopamine in the blood plasma of patients with IBS by groups depending on severity of the disease and among healthy individuals

содержания дофамина среди пациентов с СРК-З [37], есть исследования, в которых, напротив, сообщается о значительном повышении уровня дофамина у пациентов с СРК-З [43].

Вместе с тем в проведенном нами исследовании уровень дофамина в плазме снижался по мере увеличения тяжести заболевания ($H = 70,22$, $p < 0,001$). Среднее содержание дофамина в плазме крови среди пациентов с СРК в зависимости от тяжести течения заболевания и среди здоровых лиц представлено на рисунке 3.

При этом данная закономерность сохранялась и в группе СРК-З ($H = 80,76$, $p < 0,001$), где среди пациентов с легким течением содержание дофамина в плазме составило 25,44 [21,72; 30,63] нг/мл, среднетяжелым течением — 14,89 [11,20; 20,20] нг/мл, тяжелым течением — 5,00 [4,06; 6,00] нг/мл.

Между уровнем дофамина в плазме крови обнаружена обратная корреляционная связь с тяжестью течения СРК ($r_s = -0,392$, $p = 0,005$), выраженностью абдоминальной боли ($r_s = -0,364$, $p = 0,02$) и выраженностью депрессии по субшкале HADS-D ($r_s = -0,548$, $p = 0,0004$). Кроме того, низкий уровень дофамина коррелировал с более низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL ($r_s = 0,348$, $p < 0,05$).

При анализе пищевых привычек оказалось, что для пациентов с низким уровнем дофамина в плазме крови характерны тяга к сладкому ($\chi^2 = 7,32$, $p = 0,012$) и кондитерским изделиям ($\chi^2 = 8,35$, $p = 0,006$), низкое потребление овощей

и фруктов ($\chi^2 = 17,28$, $p < 0,001$), рыбы и морепродуктов ($\chi^2 = 14,49$, $p = 0,002$). Более того, они чаще отмечали наличие эпизодов переедания ($\chi^2 = 22,51$, $p < 0,001$) и обильных приемов пищи в вечерние часы ($\chi^2 = 19,04$, $p < 0,001$).

В литературе имеются сведения, что дефицит дофамина может способствовать компенсаторному патологическому перееданию для активации системы вознаграждения [44], и что пища, богатая углеводами, стимулирует выработку дофамина [45]. Интересным представляется также описанный факт, что содержащиеся в рыбе и морепродуктах омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ω -3 ПНЖК) могут модулировать ключевые свойства клеточных мембран и функцию трансмембранных белков [46], и уменьшение содержания ω -3 ПНЖК в клеточной мембране сопряжено со снижением образования и скорости олигомеризации рецепторов дофамина D2 [47], которые играют роль не только в развитии депрессивных расстройств, но и, как упоминалось ранее, участвуют в регуляции моторики пищеварительного тракта.

Выводы:

1. У пациентов с СРК выявлено значимое повышение уровня кортизола в слюне как в утренней, так и в вечерней порции, при этом секреция кортизола нарастала по мере увеличения тяжести заболевания и была максимально выражена в группе СРК-Д, где коррелировала с выраженностью тревоги по шкале HADS, высоким уровнем

специфической гастроинтестинальной тревоги по опроснику VSI и низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL. Кроме того, у лиц с высоким уровнем кортизола в слюне выявлено пристрастие к соленой пище и острым закускам.

2. У пациентов с СРК установлено повышение уровня серотонина в сыворотке крови, наиболее значимое в группе СРК-Д. Уровень серотонина коррелировал с частотой стула и выраженностью абдоминальной боли, а среди пациентов с СРК-Д также со степенью тяжести заболевания. В группе СРК-З статистически значимо более низкое содержание серотонина, напротив, отмечалось у пациентов с тяжелым течением заболевания. Вместе с тем пациенты с низким содержанием серотонина в сыворотке крови чаще отдавали предпочтение жирной пище, реже употребляли мясо и мясные продукты.

3. У пациентов с СРК выявлено снижение уровня дофамина в плазме крови, наиболее выраженное

в группе СРК-З и по мере увеличения тяжести заболевания. Низкий уровень дофамина был связан с выраженностью абдоминальной боли и депрессии по шкале HADS, а также низким качеством жизни по опроснику IBS-QoL. Для пациентов с низким уровнем дофамина в плазме крови характерны тяга к сладкому и кондитерским изделиям, низкое потребление овощей и фруктов, рыбы и морепродуктов, наличие частых эпизодов переедания и обильных приемов пищи в вечерние часы.

Таким образом, полученные нами результаты указывают на нарушение нейрогуморальной регуляции у пациентов с СРК. При этом секреция гормона стресса (кортизол) и нейромедиаторов (серотонин, дофамин) находится в тесной взаимосвязи с характером питания, уровнем тревоги и депрессии, а также определяет клинический вариант и степень тяжести течения заболевания.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2021;31(5):74–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2021;31(5):74–95 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
- Schmulson M.J., Drossman D.A.. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151–63. DOI: 10.5056/jnm16214
- Sperber A.D., Dumitrascu D., Fukudo S., Gerson, C., Ghoshal U.C., Gwee K.A., et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut.* 2017;66(6):1075–82. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311240
- Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2566–78. DOI: 10.1056/NEJMra1607547
- Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.* 2000;10:32–5. [Kostenko M.B., Livzan M.A. Mechanisms of development of irritable bowel syndrome. *Sibir journal gastroenterol and Hepatol.* 2000;10:32–5 (In Russ.)].
- Mishima Y., Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8664. DOI: 10.3390/ijms21228664
- Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–8. [Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512
- Гаус О.В., Ливзан М.А. Влияние социодемографических факторов, пищевых привычек и психологического статуса на развитие синдрома раздраженного кишечника. *Профилактическая медицина.* 2022;25(11):84–91. [Gaus O.V., Livzan M.A. Social and demographic factors, eating habits, and psychological status in developing irritable bowel syndrome. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(11):84–91. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed2022251184
- WHO Europe. CINDI Health Monitor: A Study of feasibility of a health behaviour monitoring survey across CINDI countries. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/240236/e79396.pdf
- Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В. и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: Метод. рекомендации. Омск: ФГУ ЦГСЭН Омской области, 2004. [Erofeev Ju.V., Boldyreva M.S., Turchaninov D.V. et al. Organization and methods of conducting sociological studies of the health of the rural population for information support of the system of social and hygienic monitoring: Method. recommendations. Omsk: FGU CGSJeN Omsk region, 2004. (In Russ.)].
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Labus J.S., Mayer E.A., Chang L., Bolus R., Naliboff B.D. The central role of gastrointestinal-specific anxiety in irritable bowel syndrome: further validation of the visceral sensitivity index. *Psychosom Med.* 2007;69(1):89–98. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31802e2f24
- Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Тащян О.В., Колосова К.Ю. «Индекс висцеральной чувствительности» у больных СРК разного возраста. *Экспертная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):65–70. [Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Taschyan O.V., Kolosova K.Yu. "Visceral sensitivity index" in patients with IBS of different ages. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(2):65–70. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-65-70
- Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E., Tonner B.B., Diamant N.E., Hu Y., et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):999–1007. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x
- Chang L., Sundaresh S., Elliott J., Anton P.A., Baldi P., Licudine A., et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(2):149–59. DOI:10.1111/j.1365-2982.2008.01171.x
- Eriksson E.M., Andrén K.I., Eriksson H.T., Kurlberg G.K. Irritable bowel syndrome subtypes differ in body

- markers. *World J Gastroenterol.* 2008;14(31):4889–96. DOI: 10.3748/wjg.14.4889
17. Sugaya N., Izawa S., Saito K., Shiotsuki K., Nomura S., Shimada H. Effect of prolonged stress on the adrenal hormones of individuals with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med.* 2015;9(1):4. DOI: 10.1186/s13030-015-0031-7
 18. Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;170(10):12–7. [Livzan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V. Abdominal Pain Syndrome in Youth: Prevalence and Risk Factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019;170(10):12–7. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-12-17
 19. Chrousos G.P. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5 Suppl):S275–91. DOI: 10.1067/mai.2000.110163
 20. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10(9):359–68. DOI: 10.1016/s1043-2760(99)00188-5
 21. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G., et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(1):26–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039
 22. Buhner S., Li Q., Vignali S., Barbara G., De Giorgio R., Stanghellini V., et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1425–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005
 23. Harshfield G.A., Pulliam D.A., Alpert B.S. Patterns of sodium excretion during sympathetic nervous system arousal. *Hypertension.* 1991;17(6 Pt 2):1156–60. DOI: 10.1161/01.hyp.17.6.1156
 24. Kim D.Y., Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2698–709. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x
 25. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):14–21. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835bc703
 26. Sander L.E., Lorentz A., Sellge G., Coëffier M., Neipp M., Veres T., et al. Selective expression of histamine receptors H1R, H2R, and H4R, but not H3R, in the human intestinal tract. *Gut.* 2006;55(4):498–504. DOI: 10.1136/gut.2004.061762
 27. Del Colle A., Israelyan N., Gross Margolis K. Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain-gut disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(1):G130–43. DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2019
 28. Knecht L.D., O'Connor G., Mittal R., Liu X.Z., Daftarian P., Deo S.K., et al. Serotonin Activates Bacterial Quorum Sensing and Enhances the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in the Host EBioMedicine. 2016;9:161–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.05.037
 29. Padhy S.K., Sahoo S., Mahajan S., Sinha S.K. Irritable bowel syndrome: Is it “irritable brain” or “irritable bowel”? *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(4):568–77. DOI: 10.4103/0976-3147.169802
 30. Terry N., Margolis K.G. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:319–42. DOI: 10.1007/164_2016_103
 31. Houghton L.A., Foster J.M., Whorwell P.J. Alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):775–82. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00762.x
 32. Camilleri M., Northcutt A.R., Kong S., Dukes G.E., McSorley D., Mangel A.W. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9209):1035–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02033-X
 33. Markowitz S., Friedman M.A., Arent S.M. Understanding the relation between obesity and depression: Causal mechanisms and implications for treatment. *Clin Psychol Sci Pr.* 2008;15:1–20. DOI: 10.1111/j.1468-2850.2008.00106.x
 34. Bosi A., Banfi D., Bistoletti M., Giaroni C., Baj A. Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. *Int J Tryptophan Res.* 2020;13:1178646920928984. DOI: 10.1177/1178646920928984
 35. Sun Q., Jia Q., Song L., Duan L. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14513. DOI: 10.1097/MD.00000000000014513
 36. Gunn D., Garsed K., Lam C., Singh G., Lingaya M., Wahl V., et al. Abnormalities of mucosal serotonin metabolism and 5-HT₃ receptor subunit 3C polymorphism in irritable bowel syndrome with diarrhoea predict responsiveness to ondansetron. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(5):538–46. DOI: 10.1111/apt.15420
 37. Keshteli A.H., Madsen K.L., Mandal R., Boeckxstaens G.E., Bercik P., De Palma G., et al. Comparison of the metabolomic profiles of irritable bowel syndrome patients with ulcerative colitis patients and healthy controls: new insights into pathophysiology and potential biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):723–32. DOI: 10.1111/apt.15141
 38. Prakash S., Prakash A. Dopa responsive irritable bowel syndrome: restless bowel syndrome or a gastrointestinal variant of restless legs syndrome? *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):e240686. DOI: 10.1136/bcr-2020-240686
 39. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128–33. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
 40. Mitsi V., Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience.* 2016;338:81–92. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.017
 41. Kirschstein T., Dammann F., Klostermann J., Rehberg M., Tokay T., Schubert R., et al. Dopamine induces contraction in the proximal, but relaxation in the distal rat isolated small intestine. *Neurosci Lett.* 2009;465(1):21–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.080
 42. Nozu T., Miyagishi S., Kumei S., Nozu R., Takakusaki K., Okumura T. Metformin inhibits visceral allodynia and increased gut permeability induced by stress in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):186–93. DOI: 10.1111/jgh.14367
 43. Chojnacki C., Błońska A., Kaczka A., Chojnacki J., Stepień A., Gąsiorowska A. Evaluation of serotonin and dopamine secretion and metabolism in patients with irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(11):711–3. DOI: 10.20452/pamw.4364
 44. Curtis C., Davis C. A qualitative study of binge eating and obesity from an addiction perspective. *Eat Disord.* 2014;22(1):19–32. DOI: 10.1080/10640266.2014.857515
 45. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M., Lubar J.F., Monastra V.J., Miller D., et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32 Suppl:i-112. DOI: 10.1080/02791072.2000.10736099
 46. Bremner J.D., Moazzami K., Wittbrodt M.T., Nye J.A., Lima B.B., Gillespie C.F., et al. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients.* 2020;12(8):2428. DOI: 10.3390/nu12082428
 47. Guixà-González R., Javanainen M., Gómez-Soler M., Soler M., Cordobilla B., Domingo J.C., et al. Membrane omega-3 fatty acids modulate the oligomerisation kinetics of adenosine A2A and dopamine D2 receptors. *Sci Rep.* 2016;6:19839. DOI: 10.1038/srep19839

Сведения об авторах

Гаус Ольга Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: gaus_olga@bk.ru;

644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;

644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Information about the authors

Olga V. Gaus* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University.

Contact information: gaus_olga@bk.ru;

644099, Omsk, Lenina str., 12.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of the Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru;

644099, Omsk, Lenina str., 12/

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Поступила: 08.12.2022 Принята: 01.02.2023 Опубликовано: 28.04.2023

Submitted: 08.12.2022 Accepted: 01.02.2023 Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Eating Habits, Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Laboratory Comparisons

Olga V. Gaus*, Maria A. Livzan

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim: to assess the level of stress hormones (cortisol in saliva), neurotransmitters (serotonin in blood serum, dopamine in blood plasma) in relation to eating habits, anxiety and depression levels in patients with IBS.

Materials and methods. An open cohort prospective study was conducted with the inclusion of 263 patients with an established diagnosis of IBS, among them 189 (71.9 %) women and 74 (28.1 %) men. The average age of patients with IBS was 29 [25; 35] years. The control group included 40 healthy volunteers. All individuals included in the study were assessed for diet and eating habits using the WHO CINDI program questionnaire, "Information on Nutrition and Eating Behavior", the severity of anxiety and depression according to the HADS questionnaire, the level of specific anxiety in relation to gastrointestinal symptoms according to the VSI questionnaire, quality of life according to the IBS-QoL questionnaire. In addition, the enzyme immunoassay method was used to assess the levels of cortisol in the morning and evening portions of saliva, serotonin in the blood serum and dopamine in the blood plasma.

Results. Among patients with IBS there is a statistically significantly higher level of cortisol in the morning and evening portions of saliva ($U = 19.5, p < 0.001$ and $U = 111.5, p < 0.001$, respectively), serotonin in blood serum ($U = 269.0, p = 0.042$) and lower plasma dopamine levels ($U = 93.5, p = 0.0002$) compared with controls. The mean salivary cortisol level among patients with IBS was 45.39 [29.86; 70.10] ng/ml in the morning and 19.21 [13.98; 23.50] ng/ml in the evening, while in the group of healthy individuals it was 19.0 [16.5; 21.7] and 9.7 [8.5; 10.5] ng/ml, respectively. The average content of serotonin in blood serum in patients with IBS was 188.78 [150.41; 230.32] ng/ml, among healthy individuals — 142.80 [130.52; 154.15] ng/ml. The average content of dopamine in blood plasma in patients with IBS was 28.83 [20.08; 41.54] ng/ml, in healthy individuals — 58.20 [48.15; 66.62] ng/ml.

Conclusion. In patients with IBS the secretion of the stress hormone (cortisol) and neurotransmitters (serotonin, dopamine) is closely related to the nature of nutrition, the level of anxiety and depression, and is also associated with the clinical variant and severity of the course of the disease.

Keywords: irritable bowel syndrome, cortisol, serotonin, dopamine, neurotransmitters, stress hormone, anxiety, depression, eating habits

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

For citation: Gaus O.V., Livzan M.A. Eating Habits, Anxiety and Depression in Patients with Irritable Bowel Syndrome: Clinical and Laboratory Comparisons. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):34–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44>

Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: клинко-лабораторные сопоставления

О.В. Гаус*, М.А. Ливзан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

Цель исследования: оценить уровень гормонов стресса (кортизол в слюне), нейромедиаторов (серотонин в сыворотке крови, дофамин в плазме крови) во взаимосвязи с пищевыми привычками, уровнем тревоги и депрессии у пациентов с СРК.

Материалы и методы. Проведено открытое когортное проспективное исследование с включением 263 пациентов с установленным диагнозом СРК, среди них 189 (71,9 %) женщин и 74 (28,1 %) мужчины. Средний возраст пациентов с СРК составил 29 [25; 35] лет. В контрольную группу вошли 40 здоровых добровольцев. Всем включенным в исследование лицам проводилась оценка рациона питания и пищевых привычек по опросникам WHO CINDI program questionnaire, «Информация о питании и пищевом поведении», выраженности тревоги и депрессии по опроснику HADS, в том числе уровня специфической тревоги в отношении гастроинтестинальных симптомов по опроснику VSI, качества жизни по опроснику IBS-QoL. Кроме того, ме-

тодом иммуноферментного анализа проводилась оценка уровней кортизола в утренней и вечерней порциях слюны, серотонина в сыворотке крови и дофамина в плазме крови.

Результаты. Среди пациентов с СРК, по сравнению с лицами группы контроля, отмечается статистически значимо более высокий уровень кортизола в утренней и вечерней порциях слюны ($U = 19,5$, $p < 0,001$ и $U = 111,5$, $p < 0,001$ соответственно), серотонина в сыворотке крови ($U = 269,0$, $p = 0,042$) и более низкий уровень дофамина в плазме крови ($U = 93,5$, $p = 0,0002$). Среднее значение уровня кортизола в слюне среди пациентов с СРК составило 45,39 [29,86; 70,10] нг/мл в утренние часы и 19,21 [13,98; 23,50] нг/мл в вечерние, тогда как в группе здоровых лиц — 19,00 [16,50; 21,70] и 9,70 [8,50; 10,50] нг/мл соответственно. Среднее значение уровня серотонина в сыворотке крови среди пациентов с СРК составило 188,78 [150,41; 230,32] нг/мл, дофамина в плазме — 28,83 [20,08; 41,54] нг/мл, среди здоровых лиц — 142,8 [130,52; 154,15] и 58,20 [48,15; 66,62] нг/мл соответственно.

Выводы. У пациентов с СРК секреция гормона стресса (кортизол) и нейромедиаторов (серотонин, дофамин) находится в тесной взаимосвязи с характером питания, уровнем тревоги и депрессии, а также ассоциирована с клиническим вариантом и степенью тяжести течения заболевания.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, кортизол, серотонин, дофамин, нейромедиаторы, гормон стресса, тревога, депрессия, пищевые привычки

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гаус О.В., Ливзан М.А. Пищевые привычки, уровень тревоги и депрессии у пациентов с синдромом раздраженного кишечника: клиничко-лабораторные сопоставления. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):34–44. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-34-44>

Irritable bowel syndrome (IBS) is one of the most common functional gastrointestinal disorders (FGID), which is characterized by recurrent abdominal pain associated with disruption of the usual bowel activity, with the exclusion of other causes that can explain these symptoms [1, 2]. The global prevalence of IBS is estimated at about 10–15 % with a range of variation from 1.1 % to 35.5 % in different regions of the world [3]. It is well known that the disease does not affect life expectancy, while significantly reducing the quality of life, labor potential and social activity of patients [4].

It has been established that IBS is a multifactorial disease. The formation of IBS involves genetic predisposition, psychological status, stress and environmental factors such as diet, past acute intestinal infections and the use of antibacterial drugs [5]. These factors contribute to a change in the microbial landscape, activation of the immune system, development of low-level inflammation in the intestinal mucosa, an increase in the permeability of the epithelial barrier, impaired functioning of the brain-gut axis, visceral hypersensitivity and motor dysfunction and as a consequence of IBS [6, 7]. Despite the progress made in the study of IBS, the effectiveness of therapy in patients remains quite low. This requires the development of individualized patient management programs based on a comprehensive analysis of the main risk factors for the disease — eating habits, levels of anxiety and depression.

Purpose: to assess the level of stress hormones (cortisol in saliva), neurotransmitters (serotonin in blood serum, dopamine in blood plasma)

in relation to eating habits, anxiety and depression levels in patients with IBS.

Materials and methods

To achieve this goal, an open cross-sectional study was conducted, which included 263 patients over the age of 18 with an established diagnosis of IBS, in accordance with the clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Coloproctologists for the diagnosis and treatment of IBS [1]. The presented study is a continuation of the previously published work [8]. Exclusion criteria from the study were organic diseases of the digestive tract, as well as other organs and systems that can occur «under the guise» of IBS, severe concomitant diseases, pregnancy or lactation, any psychiatric diseases, refusal to participate in the study. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Omsk State Medical University.

Among the patients included in the study 189 (71.9 %) were women and 74 (28.1 %) were men. The average age of patients with IBS was 29 [25; 35] years. The average duration of the disease was 26 [15; 42] months. 84 (31.9 %) were diagnosed with IBS with a predominance of diarrhea (IBS-D), 92 (34.8 %) — IBS with a predominance of constipation (IBS-C), 71 (26.9 %) — IBS with mixed variant of motor impairment (IBS-M), in 16 (6.4 %) — unclassified variant of IBS (IBS-U). Due to the small sample size of patients with IBS-U and the absence of specific characteristics

of the group, these patients were combined into one group with patients with IBS-M. Mild course of the disease was diagnosed in 110 patients (41.9 %), moderate — in 99 (37.6 %), severe — in 54 (20.5 %). Patients with IBS constituted the main study group. The comparison group included 40 healthy individuals matched in sex and age with the participants in the main group.

A digital version of the Visual Analogue Scale (VAS) was used to assess the severity of IBS symptoms (abdominal pain, constipation, diarrhea, bloating, and flatulence) over the past 4 weeks. The structure of the diet among the respondents was assessed according to the WHO CINDI program questionnaire [9], food preferences and availability of various food products — according to the questionnaire «Information on Nutrition and Eating Behavior», developed at the Department of Hygiene, Human Nutrition, Omsk State Medical University Ministry and recommended for conducting sociological studies of public health [10]. To assess the severity of anxiety and depression we used the hospital anxiety and depression scale HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale) developed by A.S. Zigmond, R.P. Snaith for the primary detection of depression and anxiety in general medical practice [11]. The level of specific anxiety in relation to gastrointestinal symptoms in IBS was determined using the VSI (Visceral Sensitivity Index) proposed by J. Labus et al. [12, 13]. The quality of life of patients was assessed according to the IBS-QoL (Irritable Bowel Syndrome Quality of Life) questionnaire [14].

In addition, all patients and individuals of the comparison group on the basis of the Central Scientific Research Laboratory of Omsk State Medical University underwent a laboratory study to determine the level of cortisol in saliva, serotonin in blood serum and dopamine in blood plasma by enzyme immunoassay. The cortisol content in saliva determined using the Cortisol Saliva ELISA test system (Diagnostics Biochem Canada Inc, Canada). The serotonin content in the blood serum determined using the Serotonin ELISA test system (IBL, Germany). The dopamine content in blood plasma determined using the Dopamine ELISA test system (IBL, Germany).

Statistical analysis of the obtained data was carried out using the Microsoft Excel and Statistica v.6.1 software packages (Russian version). For all quantitative traits in the compared groups, the arithmetic mean and standard errors of the mean, as well as the median (Me), 25 % and 75 % percentiles (P25 and P75, respectively) were evaluated. Due to the presence of a distribution other than normal, the Mann-Whitney test (U), the Kruskal-Wallis test (H) were used to compare

independent groups. For the analysis of qualitative data (nominal, ordinal, rank) and analysis of frequencies, Pearson's χ^2 test was used. The degree of relationship between the two variables was established by the Spearman correlation analysis with the determination of the rank correlation coefficient (r_s). Results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

When analyzing the clinical symptoms of the disease, the presence of abdominal pain associated with a violation of the frequency of stools and/or the shape of feces was recorded in all patients. The average severity of abdominal pain according to VAS among the patients included in the study was 5 [3; 7] points. Motility disorders according to the type of constipation were recorded in 166 (63 %) patients, according to the type of diarrhea — in 157 (59.7 %), while isolated constipation syndrome occurred in 92 (34.8 %) patients, diarrhea syndrome — in 84 (31.9 %), alternating constipation and diarrhea — in 87 (33.1 %). The average severity of constipation according to VAS was 3 [1; 6] points, diarrhea — 4 [1; 6]. In addition, in 221 (84.0 %) patients with IBS, when questioned, they reported the presence of flatulence or bloating. The average severity of the flatulence according to the VAS was 4.5 [3; 7] points.

When analyzing eating habits and preferences, it was found that patients with IBS experience various kinds of taste preferences. For example, among patients with IBS-D, an addiction to salty foods ($\chi^2 = 33.87$, $p < 0.001$), with IBS-C — to sweet ($\chi^2 = 23.41$, $p < 0.001$) and flour products ($\chi^2 = 36.85$, $p < 0.001$). Patients with IBS were less likely to experience cravings for meat food ($\chi^2 = 43.89$, $p < 0.001$) and they are characterized by low consumption of meat and meat products ($\chi^2 = 7.21$, $p = 0.0072$) compared with healthy individuals. In the group of patients with IBS 9 (3.4 %) did not eat meat and meat products at all, 104 (39.6 %) ate them 1–2 times a week, 131 (49.8 %) — 3–4 times per week and only 19 (7.2 %) — 5 times or more per week.

Another feature of the nutrition of patients with IBS included in our study was the low consumption of milk and dairy products ($U = 142.5$, $p < 0.001$). 66 (25.1 %) patients with IBS reported a complete refusal to consume milk and dairy products. The total amount of milk and dairy products consumed decreased as the severity of abdominal pain ($\chi^2 = 11.55$, $p < 0.001$) and diarrhea ($\chi^2 = 15.38$, $p < 0.001$) increased. Patients with IBS are characterized by low consumption of vegetables ($U = 206.5$, $p < 0.008$) and fruits ($U =$

247.0, $p < 0.024$) compared with healthy individuals. The daily amount of fresh vegetables and fruits consumed in the main group was 150 [100; 200] and 75.0 [40.0; 140.0] g/day and in the control group — 300.0 [250.0; 350.0] and 200.0 [200.0; 250.0] g/day, respectively. Individuals of the main group showed increased salt intake ($\chi^2 = 16.237$, $p = 0.0002$). 30 (11.41 %) patients with IBS always add salt to cooked food, even without trying it, another 151 (57.41 %) add salt to food if they consider it not salty enough. The highest salt intake was observed among patients with IBS-D ($\chi^2 = 19.74$, $p < 0.001$).

In patients with IBS eating disorders were more often recorded: 112 (42.6 %) patients eat only 1–2 times a day, 161 (61.2 %) reported episodes of frequent overeating in the evening, 154 (58.6 %) reported about limiting time for food intake, 57 (21.7 %) reported not being able to eat regularly. Fearing the onset of symptoms patients with IBS visit catering places less frequently ($\chi^2 = 33.51$, $p < 0.001$), while only 20 (7.63 %) take food from home with them.

When analyzing the data of the HADS questionnaire signs of anxiety and depression were statistically significantly more common in the group of patients with IBS ($\chi^2 = 14.82$, $p = 0.0006$ and $\chi^2 = 8.15$, $p = 0.0169$, respectively). Signs of anxiety (8 or more points on the HADS-A subscale) were detected in 207 (78.7 %) patients with IBS, signs of depression (8 or more points on the HADS-D subscale) in 128 (48.6 %). The total score on the HADS-A anxiety subscale among patients with IBS was 9 [8; 12], according to the HADS-D depression subscale — 8 [4; 10], while among healthy individuals — 3 [0.75; 3.5] and 1 [1; 2], respectively ($U = 238.0$, $p = 0.0192$ and $U = 178.5$, $p = 0.0033$). Patients with IBS-D had a significantly higher score on the HADS-A subscale and IBS-C on the HADS-D subscale ($U = 291.5$, $p = 0.0009$ and $U = 342.5$, $p = 0.0043$, respectively). The prevalence of signs of anxiety and depression increased as the severity of the disease increased ($\chi^2 = 43.24$, $p < 0.001$ for anxiety and $\chi^2 = 40.63$, $p < 0.001$ for depression).

The indicator of specific gastrointestinal anxiety according to the VSI questionnaire was statistically significantly higher in the group of patients with IBS than in the group of healthy individuals ($U = 1.0$, $p = 0.0000$). The VSI index among patients with IBS was 49 [38; 58] points. The highest VSI index was found in patients with IBS-D — 53.0 [46.7; 66.3], compared with patients with IBS-C and IBS-M — 48.0 [40.0; 57.0] and 46.0 [35.0; 58.5] respectively.

At the same time patients with IBS had a lower quality of life ($U = 0.0$, $p = 0.0000$). The total

IBS-QoL in the main group was 67.6 [54.4; 86.7], in the control group — 100.0 [99.6; 100.0]. The lowest IBS-QoL was found in the IBS-D group — 61.8 [54.2; 81.1], in the IBS-C group the indicator was 66.2 [50.0; 87.5], in the IBS-M group — 68.0 [59.6; 86.8].

Patients with IBS showed an increase in the content of cortisol in the morning and evening portions of saliva, compared with the control group ($U = 19.5$, $p < 0.001$ and $U = 111.5$, $p < 0.001$, respectively). The mean salivary cortisol level among patients with IBS was 45.39 [29.86; 70.10] ng/ml in the morning and 19.21 [13.98; 23.50] ng/ml in the evening. The mean salivary cortisol level in the group of healthy individuals was 19.0 [16.5; 21.7] ng/ml in the morning and 9.7 [8.5; 10.5] ng/ml in the evening. A higher level of cortisol in the morning is physiological, however it should be noted excessive reactivity in relation to the production of morning (basal) cortisol in patients with IBS included in our study.

It is known that stress and autonomic dysfunction of the nervous system are closely related to the development of IBS through the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system [15–18]. Under the influence of various physical or psychological stimuli, the secretion of the hormone cortisol by the adrenal cortex increases, which regulates the body's response to stress, visceral sensitivity and motility at the level of the colon [16, 17]. It has been established that cortisol stimulates the immune response along the Th2 pathway in the colon mucosa, resulting in an increase in the number of mast cells [19, 20]. Histamine, serotonin and proteases released during mast cell degranulation cause excitation of afferent neurons of the enteric nervous system and development of gastrointestinal symptoms [21, 22].

In our study the secretion of morning and evening cortisol in the subjects of the main group increased with the severity of IBS (Table 1).

Of particular interest is the analysis of the ratio of levels of morning and evening cortisol. Among persons in the control group it is 1.96, which is comparable to that among patients with mild IBS — 1.9. As the severity of IBS increases the ratio increases to 2.87 for moderate IBS and 3.45 for severe IBS. This indicates a violation of the mechanisms of regulation of the production of stress hormones with maximum reactivity in people with severe IBS.

When comparing patients with IBS by groups, depending on the subtype of the disease, the highest level of morning (basal) and evening (stress) cortisol was found in patients with IBS-D (Table 2).

When analyzing eating habits, it turned out that people with high levels of cortisol in saliva

Table 1. The average content of cortisol in the morning and evening portion of saliva among patients with IBS depending on the severity of the disease and in healthy individuals

Таблица 1. Среднее содержание кортизола в утренней и вечерней порции слюны среди пациентов с СРК в зависимости от степени тяжести заболевания и у здоровых лиц

Group Группа	Morning cortisol, ng/ml Кортизол утро, нг/мл	Evening cortisol, ng/ml Кортизол вечер, нг/мл
Mild course Легкое течение	30.03 [25.45; 38.16]	15.80 [11.75; 19.29]
Moderate course Среднетяжелое течение	59.32 [40.57; 71.79]	20.67 [15.22; 25.31]
Severe course Тяжелое течение	84.09 [65.76; 94.10]	24.40 [19.31; 32.46]
Healthy individuals Здоровые лица	19.00 [16.50; 21.70]	9.70 [8.50; 10.50]

Note: differences between groups are statistically significant $H = 56.18$, $p < 0.001$ for the morning portion and $H = 28.95$, $p = 0.03$ for the evening portion.

Примечание: различия между группами статистически значимы. $H = 56,18$, $p < 0,001$ для утренней порции и $H = 28,95$, $p = 0,03$ для вечерней порции.

have an addiction to salty foods ($\chi^2 = 4.10$, $p = 0.043$) and spicy snacks ($\chi^2 = 4.65$, $p < 0.001$), which also contain excess salt. Perhaps this is due to the fact that an increase in the content of cortisol during activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal system under conditions of chronic stress is associated with an increase in Na excretion in the urine, which leads to hyponatremia and the emergence of a physiological need to replenish electrolyte reserves in the body [23].

High levels of cortisol in the morning portion of saliva in the IBS-D group correlated with the severity of the disease ($r_s = 0.682$, $p < 0.005$), higher anxiety scores on the HADS-A subscale ($r_s = 0.697$, $p < 0.001$), higher index VSI ($r_s = 0.708$, $p < 0.001$) and lower quality of life according to the IBS-QoL questionnaire ($r_s = -0.496$, $p < 0.05$).

When assessing the level of serotonin in the blood serum, the indicators in the main group

were statistically significantly higher than those in the control group ($U = 269.0$, $p = 0.042$). The mean value among patients with IBS was 188.78 [150.41; 230.32] ng/ml, among healthy individuals — 142.80 [130.52; 154.15] ng/ml.

Serotonin (5-hydroxytryptamine or 5-HT) is synthesized in enterochromaffin cells of the intestine and combines the properties of a hormone and a neurotransmitter [24]. 5-HT provides a link between the central nervous system and the enteric nervous system of the intestine, and is necessary for the normal functioning of the digestive tract [25]. Impaired 5-HT synthesis is associated with activation of mucosal immune cells, increased permeability of the intestinal epithelial barrier, development of visceral hypersensitivity, and changes in colonic motility [26, 27]. It is also interesting that 5-HT plays an important role in determining quorum sensing (QS), a signaling mechanism for how gut bacteria interact with each other. Dysfunction

Table 2. The average content of cortisol in the morning and evening portion of saliva among patients with IBS depending on subtype of the disease and in healthy individuals

Таблица 2. Среднее содержание кортизола в утренней и вечерней порции слюны среди пациентов с СРК в зависимости от подтипа заболевания и у здоровых лиц

Group Группа	Morning cortisol, ng/ml Кортизол утро, нг/мл	Evening cortisol, ng/ml Кортизол вечер, нг/мл
IBS-D СРК-Д	62.48 [36.49; 87.03]	21.30 [15.03; 29.40]
СРК-З IBS-C	32.39 [26.03; 54.41]	15.70 [10.73; 19.36]
IBS-M СРК-СМ	53.84 [33.39; 69.62]	19.90 [16.87; 23.80]
Healthy individuals Здоровые лица	19.00 [16.50; 21.70]	9.70 [8.50; 10.50]

Note: differences between all groups are statistically significant $H = 45.96$. $p < 0.001$ for the morning portion and $H = 38.42$, $p = 0.02$ for the evening portion.

Примечание: различия между группами статистически значимы. $H = 45.96$. $p < 0.001$ для утренней порции и $H = 38.42$, $p = 0.02$ для вечерней порции.

of the serotonin pathway can potentially change the composition of the intestinal microbiota and determine the nature and severity of IBS [28].

Statistically significant differences were found in the analysis of serotonin levels in groups by IBS subtypes ($H = 72.63$, $p < 0.001$). The highest level was found among patients with IBS-D — 235.50 [205.47; 293.05] ng/ml, the lowest among patients with IBS-C — 123.01 [109.02; 150.72] ng/ml. The average content of serotonin in blood serum in patients with IBS-M was 200.35 [168.53; 230.32] ng/ml. The average content of serotonin in the blood serum of IBS patients by groups depending on the subtype and among healthy individuals is shown in Figure 1.

Our results are consistent with data from other studies, which reported that increased production of serotonin plays an important role in the pathophysiology of IBS-D [29]. It has been established that serotonin increases the frequency and strength of propulsive bowel contractions through stimulation of 5HT3 receptors [30]. One of the evidences for the role of excessive secretion of serotonin in the development of IBS-D is the proven efficacy of the 5-HT3 receptor antagonist alosetron in women with IBS-D [31, 32].

There were no statistically significant differences in serotonin levels between groups of patients with IBS depending on the severity of the disease ($H = 6.29$, $p = 0.3049$). However, the

increase in serotonin levels with increasing severity of IBS was statistically significant in the group of patients with IBS-D ($H = 65.29$, $p < 0.001$). The lowest serum serotonin content in the group of patients with IBS-C was observed in patients with a severe course of the disease — 96.88 [76.24; 105.80] ng/ml and this was significantly lower not only compared with patients with mild and moderate IBS-C ($H = 20.38$, $p = 0.028$), but also compared with healthy individuals ($U = 304.5$, $p = 0.002$).

Elevated serotonin levels correlated with stool frequency ($r_s = 0.627$, $p = 0.0004$), severity of abdominal pain ($r_s = 0.458$, $p = 0.003$) and with disease severity ($r_s = 0.741$, $p = 0.0001$) among patients with IBS-D.

Patients with low levels of serotonin in the blood serum more often prefer fatty foods ($\chi^2 = 9.89$, $p = 0.002$), eat meat and meat products less often ($\chi^2 = 11.25$, $p = 0.027$). It is known that fats inhibit the synthesis of serotonin, while proteins stimulate being a source of the essential amino acid L-tryptophan, which is necessary for the synthesis of 5-HT [33]. In addition, it has been shown that a decrease in the intake of tryptophan with food is accompanied by a decrease in the number of bacteria of the genus *Lactobacillus* [34]. These bacteria are the main producers of short-chain fatty acids, the decrease in the content of which is associated with

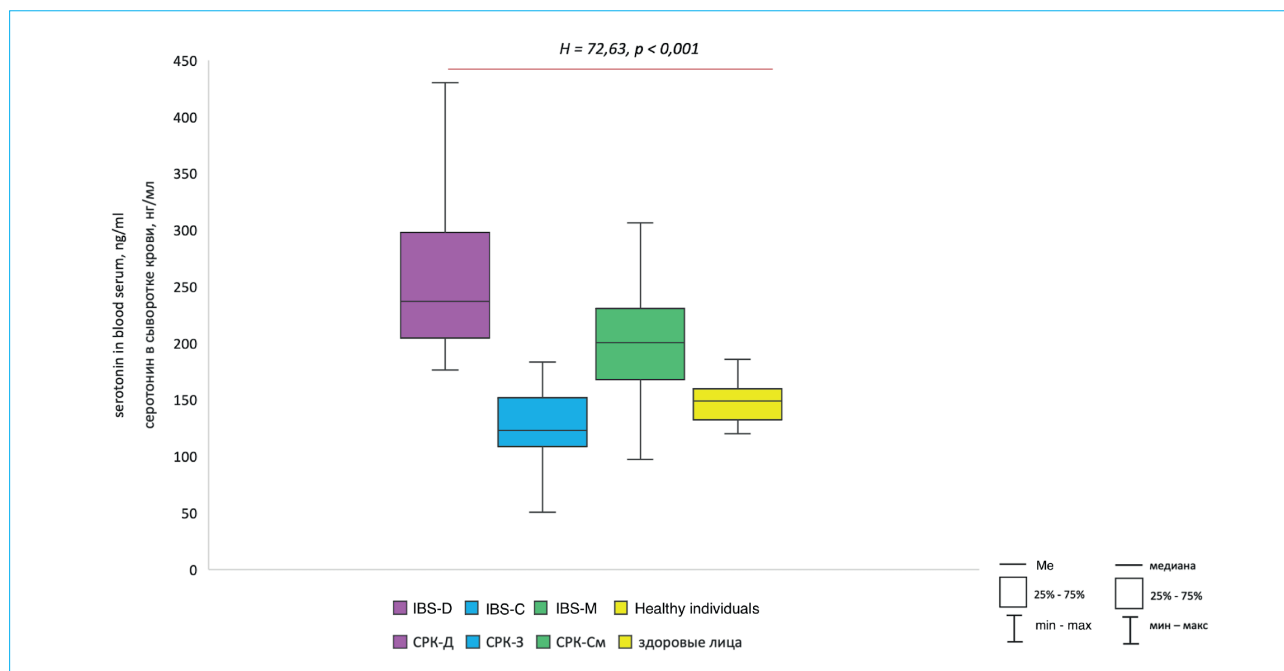


Fig. 1. The average content of serotonin in the blood serum of patients with IBS by groups depending on subtype of the disease and among healthy individuals

Рис. 1. Среднее содержание серотонина в сыворотке крови пациентов с ЦРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц

the development of visceral hypersensitivity and motor disorders in patients with IBS [35].

In our study patients with IBS also had a statistically significantly lower level of dopamine in blood plasma — 28.83 [20.08; 41.54] ng/ml than in healthy individuals — 58.20 [48.15; 66.62] ng/ml ($U = 93.5$, $p = 0.0002$). The data obtained do not contradict the results of other studies, which show that patients with IBS are characterized by a reduced level of dopamine in blood plasma and urine [36, 37] and the use of levodopa or dopamine agonists improves both gastrointestinal and extraintestinal symptoms of IBS [38]. It is known that dopamine a precursor of norepinephrine and adrenaline is an excitatory neurotransmitter of the central nervous system associated with the perception of chronic pain and the development of depression [39, 40]. Research in the field of physiology shows that dopaminergic mechanisms are also important in the regulation of the motility of the digestive tract [41]. In humans, dopamine inhibits upper intestinal motility but stimulates colonic motility. These opposing effects on motility suggest the presence of heterogeneous populations of dopaminergic receptors along the digestive tract. It has been established that the inhibitory effect of dopamine is realized by acting on D1 receptors of smooth muscle cells that regulate muscle relaxation and dopamine receptors on postganglionic cholinergic neurons, where it prevents the release

of acetylcholine. Stimulating effect is mediated by D2 receptors on presynaptic postganglionic sympathetic neurons, where dopamine inhibits the release of noradrenaline [42].

When comparing indicators depending on the subtype of IBS a statistically significantly lower level of dopamine in blood plasma was obtained among patients with IBS-C — 19.55 [11.38; 25.88] ng/mL ($H = 84.51$, $p < 0.001$). The average content of dopamine in blood plasma among patients with IBS-M was 30.10 [23.78; 39.98] ng/ml, among patients with IBS-D — 42.29 [30.63; 52.12] ng/ml. The average content of dopamine in blood plasma among patients with IBS by groups depending on the subtype of the disease and among healthy individuals is shown in Figure 2.

The data available in the literature on changes in the content of dopamine in various clinical variants of IBS are rather contradictory. There are studies demonstrating a decrease in dopamine levels among patients with IBS-C [37] and there are studies that report a significant increase in dopamine levels in patients with IBS-C [43].

In our study plasma dopamine levels decreased with increasing disease severity ($H = 70.22$, $p < 0.001$). The average content of dopamine in the blood plasma among patients with IBS depending on the severity of the course of the disease and among healthy individuals is shown in Figure 3.

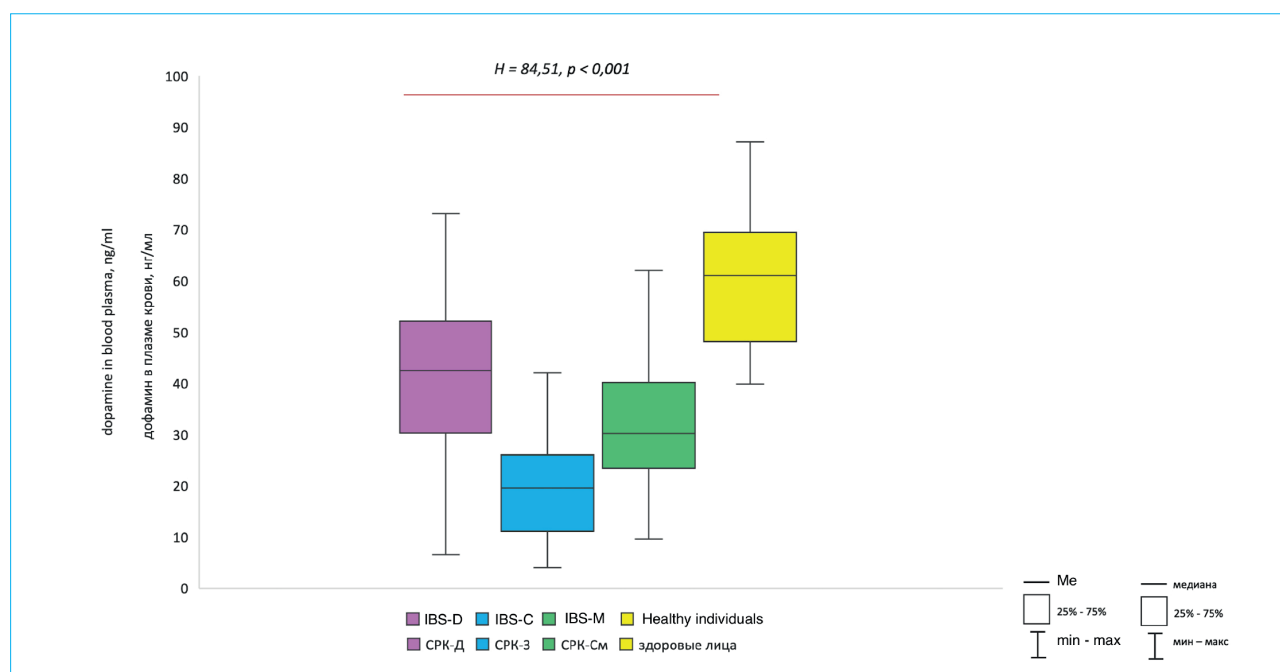


Fig. 2. The average content of dopamine in the blood plasma of patients with IBS by groups depending on subtype of the disease and among healthy individuals

Рис. 2. Среднее содержание дофамина в плазме крови пациентов с ЦРК по группам в зависимости от подтипа заболевания и среди здоровых лиц

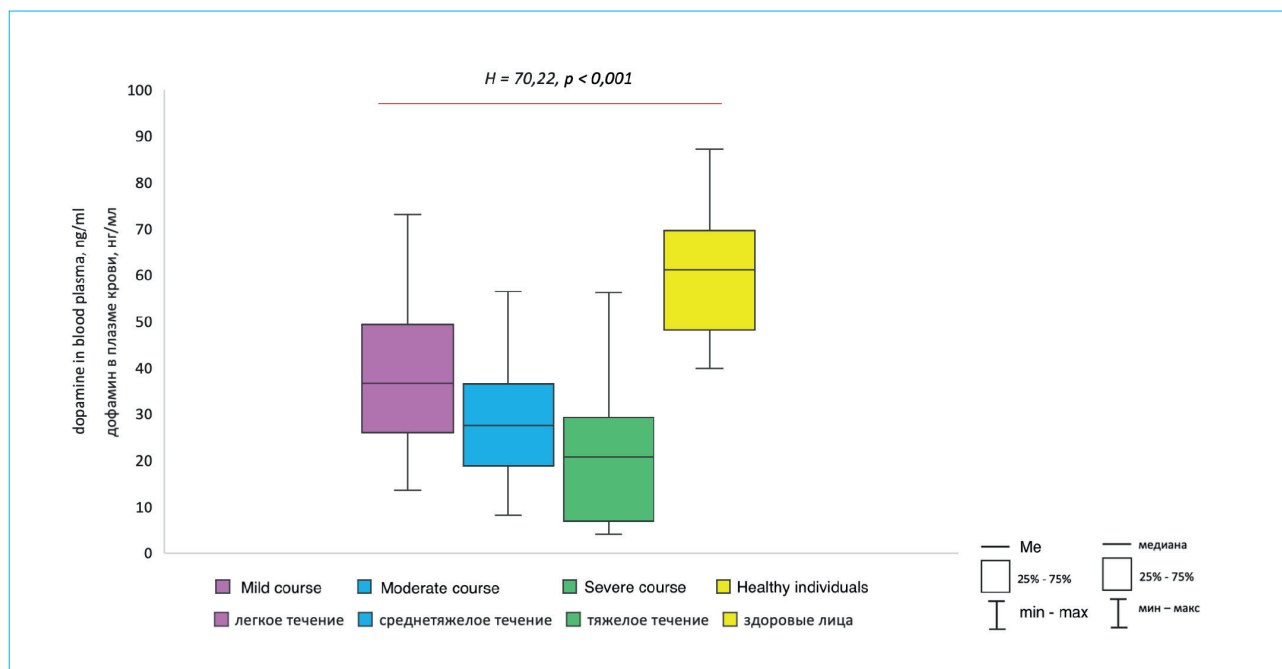


Fig. 3. The average content of dopamine in the blood plasma of patients with IBS by groups depending on severity of the disease and among healthy individuals

Рис. 3. Среднее содержание дофамина в плазме крови пациентов с СРК по группам в зависимости от степени тяжести заболевания и среди здоровых лиц

This pattern persisted in the IBS-C group ($H = 80.76$, $p < 0.001$), where among patients with mild course the plasma dopamine content was 25.44 [21.72; 30.63] ng/ml, moderate course — 14.89 [11.20; 20.20] ng/ml, severe course — 5.00 [4.06; 6.00] ng/ml.

An inverse correlation was found between the level of dopamine in the blood plasma with the severity of IBS ($r_s = -0.392$, $p = 0.005$), the severity of abdominal pain ($r_s = -0.364$, $p = 0.02$) and the severity of depression according to the HADS-D ($r_s = -0.548$, $p = 0.0004$). In addition, low dopamine levels correlated with lower quality of life on the IBS-QoL questionnaire ($r_s = 0.348$, $p < 0.05$).

When analyzing eating habits it turned out that patients with low plasma dopamine levels are characterized by cravings for sweets ($\chi^2 = 7.32$, $p = 0.012$) and confectionery ($\chi^2 = 8.35$, $p = 0.006$), low consumption of vegetables and fruits ($\chi^2 = 17.28$, $p < 0.001$), fish and seafood ($\chi^2 = 14.49$, $p = 0.002$). Moreover, they more often noted the presence of episodes of overeating ($\chi^2 = 22.51$, $p < 0.001$) and heavy meals in the evening hours ($\chi^2 = 19.04$, $p < 0.001$).

It has been found that dopamine deficiency can promote compensatory overeating to activate the reward system [44] and that carbohydrate-rich foods stimulate dopamine release [45]. It is also interesting to note that omega-3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFAs) found in fish and seafood

can modulate key properties of cell membranes and the function of transmembrane proteins [46]. Whereas a decrease in the content of ω -3 PUFA in the cell membrane is associated with a decrease in the formation and rate of oligomerization of dopamine D2 receptors [47], which play a role in the development of depressive disorders and are involved in the regulation of digestive tract motility.

Conclusions

1. Patients with IBS showed a significant increase in the level of cortisol in saliva both in the morning and in the evening portion. Cortisol secretion increased with the severity of the disease and was most pronounced in the IBS-D group, where it correlated with the severity of anxiety according to the HADS scale, a high level of specific gastrointestinal anxiety according to the VSI questionnaire and a low quality of life according to the IBS-QoL questionnaire. In addition, people with high levels of cortisol in saliva showed an addiction to salty foods and spicy snacks.

2. In patients with IBS an increase in the level of serotonin in the blood serum was revealed. The highest serum serotonin level was observed in the IBS-D group. Serotonin levels correlated with stool frequency and severity of abdominal pain, and in patients with IBS-D, also

with disease severity. In the IBS-C group a statistically significantly lower level of serotonin was observed in patients with a severe course of the disease. Patients with low levels of serotonin in the blood serum more often preferred fatty foods, less often consumed meat and meat products.

3. In patients with IBS a decrease in the level of dopamine in the blood plasma was revealed. The lowest plasma dopamine levels were found in the IBS-C group and in patients with severe disease. Low dopamine levels were associated with the severity of abdominal pain and depression according to the HADS and low quality of life

according to the IBS-QoL questionnaire. Patients with low plasma dopamine levels are characterized by cravings for sweets and confectionery, low consumption of vegetables and fruits, fish and seafood, frequent episodes of overeating and heavy meals in the evening.

Our results indicate a violation of neurohumoral regulation in patients with IBS. The secretion of the stress hormone (cortisol) and neurotransmitters (serotonin, dopamine) is closely related to the nature of nutrition, the level of anxiety and depression and determines the clinical variant and severity of the disease.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоус С.С., Белоусова Е.А. и др. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол.* 2021;31(5):74–95. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belous S.S., Belousova E.A., et al. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: Clinical Recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia. *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol.* 2021;31(5):74–95 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95
- Schmulson M.J., Drossman D.A. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017;23(2):151–63. DOI: 10.5056/jnm16214
- Sperber A.D., Dumitrascu D., Fukudo S., Gerson, C., Ghoshal U.C., Gwee K.A., et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut.* 2017;66(6):1075–82. DOI: 10.1136/gut-jnl-2015-311240
- Ford A.C., Lacy B.E., Talley N.J. Irritable Bowel Syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2566–2578. DOI: 10.1056/NEJMra1607547
- Костенко М.Б., Ливзан М.А. Механизмы развития синдрома раздраженного кишечника. *Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии.* 2000;10:32–5. [Kostenko M.B., Livzan M.A. Mechanisms of development of irritable bowel syndrome. *Sibir journal gastroenterol and Hepatol.* 2000;10:32–5 (In Russ.)].
- Mishima Y., Ishihara S. Molecular Mechanisms of Microbiota-Mediated Pathology in Irritable Bowel Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020;21(22):8664. DOI: 10.3390/ijms21228664
- Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что мы знаем о симптомах сегодня? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–8. [Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: what do we know about symptoms today? *Consilium Medicum.* 2019;21(8):42–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.8.190512
- Гаус О.В., Ливзан М.А. Влияние социodemографических факторов, пищевых привычек и психологического статуса на развитие синдрома раздраженного кишечника. *Профилактическая медицина.* 2022;25(11):84–91. [Gaus O.V., Livzan M.A. Social and demographic factors, eating habits, and psychological status in developing irritable bowel syndrome. *Profilakticheskaya Meditsina.* 2022;25(11):84–91. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed2022251184
- WHO Europe. CINDI Health Monitor: A Study of feasibility of a health behaviour monitoring survey across CINDI countries. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/240236/e79396.pdf
- Ерофеев Ю.В., Болдырева М.С., Турчанинов Д.В. и др. Организация и методика проведения социологических исследований здоровья сельского населения для информационного обеспечения системы социально-гигиенического мониторинга: Метод. рекомендации. Омск: ФГУ ЦГСЭН Омской области, 2004. [Erofeev Ju.V., Boldyreva M.S., Turchaninov D.V. et al. Organization and methods of conducting sociological studies of the health of the rural population for information support of the system of social and hygienic monitoring: Method. recommendations. Омск: FGUSJeN Omsk region, 2004. (In Russ.)].
- Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361–70. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
- Labus J.S., Mayer E.A., Chang L., Bolus R., Naliboff B.D. The central role of gastrointestinal-specific anxiety in irritable bowel syndrome: further validation of the visceral sensitivity index. *Psychosom Med.* 2007;69(1):89–98. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31802e2f24
- Мнацаканян М.Г., Погромов А.П., Тащян О.В., Колосова К.Ю. «Индекс висцеральной чувствительности» у больных СРК разного возраста. *Экспертная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;174(2):65–70. [Mnatsakanyan M.G., Pogromov A.P., Taschyan O.V., Kolosova K.Yu. “Visceral sensitivity index” in patients with IBS of different ages. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;174(2):65–70. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-65-70
- Drossman D.A., Patrick D.L., Whitehead W.E., Tonner B.B., Diamant N.E., Hu Y., et al. Further validation of the IBS-QOL: a disease-specific quality-of-life questionnaire. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):999–1007. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.01941.x
- Chang L., Sundaresh S., Elliott J., Anton P.A., Baldi P., Licudine A., et al. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2009;21(2):149–59. DOI:10.1111/j.1365-2982.2008.01171.x
- Eriksson E.M., Andrén K.I., Eriksson H.T., Kurlberg G.K. Irritable bowel syndrome subtypes differ in body awareness, psychological symptoms and biochemical stress markers. *World J Gastroenterol.* 2008;14(31):4889–96. DOI: 10.3748/wjg.14.4889
- Sugaya N., Izawa S., Saito K., Shiotsuki K., Nomura S., Shimada H. Effect of prolonged stress on the adrenal hormones of individuals with irritable bowel syndrome. *Biopsychosoc Med.* 2015;9(1):4. DOI: 10.1186/s13030-015-0031-7
- Ливзан М.А., Гаус О.В., Турчанинов Д.В., Попелло Д.В. Синдром абдоминальной боли в молодежной среде: распространенность и факторы риска. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2019;170(10):12–7. [Livzan M.A., Gaus O.V., Turchaninov D.V., Popello D.V. Abdominal Pain Syndrome in Youth: Prevalence and Risk Factors. *Experimental and Clinical Gastroenterology.*

- 2019;170(10):12–7. (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-170-10-12-17
19. Chrousos G.P. Stress, chronic inflammation, and emotional and physical well-being: concurrent effects and chronic sequelae. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(5 Suppl):S275–91. DOI: 10.1067/mai.2000.110163
 20. Elenkov I.J., Chrousos G.P. Stress Hormones, Th1/Th2 patterns, Pro/Anti-inflammatory Cytokines and Susceptibility to Disease. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10(9):359–68. DOI: 10.1016/s1043-2760(99)00188-5
 21. Barbara G., Wang B., Stanghellini V., de Giorgio R., Cremon C., Di Nardo G., et al. Mast cell-dependent excitation of visceral-nociceptive sensory neurons in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2007;132(1):26–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.11.039
 22. Buhner S., Li Q., Vignali S., Barbara G., De Giorgio R., Stanghellini V., et al. Activation of human enteric neurons by supernatants of colonic biopsy specimens from patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2009;137(4):1425–34. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.005
 23. Harshfield G.A., Pulliam D.A., Alpert B.S. Patterns of sodium excretion during sympathetic nervous system arousal. *Hypertension.* 1991;17(6 Pt 2):1156–60. DOI: 10.1161/01.hyp.17.6.1156
 24. Kim D.Y., Camilleri M. Serotonin: a mediator of the brain-gut connection. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2698–709. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03177.x
 25. Gershon M.D. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013;20(1):14–21. DOI: 10.1097/MED.0b013e32835bc703
 26. Sander L.E., Lorentz A., Sellge G., Coëffier M., Neipp M., Veres T., et al. Selective expression of histamine receptors H1R, H2R, and H4R, but not H3R, in the human intestinal tract. *Gut.* 2006;55(4):498–504. DOI: 10.1136/gut.2004.061762
 27. Del Colle A., Israelyan N., Gross Margolis K. Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain-gut disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020;318(1):G130–43. DOI: 10.1152/ajpgi.00173.2019
 28. Knecht L.D., O'Connor G., Mittal R., Liu X.Z., Daftarian P., Deo S.K., et al. Serotonin Activates Bacterial Quorum Sensing and Enhances the Virulence of *Pseudomonas aeruginosa* in the Host EBioMedicine. 2016;9:161–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.05.037
 29. Padhy S.K., Sahoo S.K., Mahajan S., Sinha S.K. Irritable bowel syndrome: Is it “irritable brain” or “irritable bowel”? *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6(4):568–77. DOI: 10.4103/0976-3147.169802
 30. Terry N., Margolis K.G. Serotonergic Mechanisms Regulating the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:319–42. DOI: 10.1007/164_2016_103
 31. Houghton L.A., Foster J.M., Whorwell P.J. Alosetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, delays colonic transit in patients with irritable bowel syndrome and healthy volunteers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(6):775–82. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2000.00762.x
 32. Camilleri M., Northcutt A.R., Kong S., Dukes G.E., McSorley D., Mangel A.W. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2000;355(9209):1035–40. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02033-X
 33. Markowitz S., Friedman M.A., Arent S.M. Understanding the relation between obesity and depression: Causal mechanisms and implications for treatment. *Clin Psychol Sci Pr.* 2008;15:1–20. DOI: 10.1111/j.1468-2850.2008.00106.x
 34. Bosi A., Banfi D., Bistoletti M., Giaroni C., Baj A. Tryptophan Metabolites Along the Microbiota-Gut-Brain Axis: An Interkingdom Communication System Influencing the Gut in Health and Disease. *Int J Tryptophan Res.* 2020;13:1178646920928984. DOI: 10.1177/1178646920928984
 35. Sun Q., Jia Q., Song L., Duan L. Alterations in fecal short-chain fatty acids in patients with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(7):e14513. DOI: 10.1097/MD.00000000000014513
 36. Gunn D., Garsed K, Lam C, Singh G., Lingaya M., Wahl V., et al. Abnormalities of mucosal serotonin metabolism and 5-HT₃ receptor subunit 3C polymorphism in irritable bowel syndrome with diarrhoea predict responsiveness to ondansetron. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;50(5):538–46. DOI: 10.1111/apt.15420
 37. Keshteli A.H., Madsen K.L., Mandal R., Boeckxstaens G.E., Bercik P., De Palma G., et al. Comparison of the metabolomic profiles of irritable bowel syndrome patients with ulcerative colitis patients and healthy controls: new insights into pathophysiology and potential biomarkers. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(6):723–32. DOI: 10.1111/apt.15141
 38. Prakash S., Prakash A. Dopa responsive irritable bowel syndrome: restless bowel syndrome or a gastrointestinal variant of restless legs syndrome? *BMJ Case Rep.* 2021;14(3):e240686. DOI: 10.1136/bcr-2020-240686
 39. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res.* 2018;1693(Pt B):128–33. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.03.015
 40. Mitsi V., Zachariou V. Modulation of pain, nociception, and analgesia by the brain reward center. *Neuroscience.* 2016;338:81–92. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.017
 41. Kirschstein T., Dammann F., Klostermann J., Rehberg M., Tokay T., Schubert R., et al. Dopamine induces contraction in the proximal, but relaxation in the distal rat isolated small intestine. *Neurosci Lett.* 2009;465(1):21–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.08.080
 42. Nozu T., Miyagishi S., Kumei S., Nozu R., Takakusaki K., Okumura T. Metformin inhibits visceral allodynia and increased gut permeability induced by stress in rats. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(1):186–93. DOI: 10.1111/jgh.14367
 43. Chojnacki C., Błońska A., Kaczka A., Chojnacki J., Stepień A., Gąsiorowska A. Evaluation of serotonin and dopamine secretion and metabolism in patients with irritable bowel syndrome. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(11):711–3. DOI: 10.20452/pamw.4364
 44. Curtis C., Davis C. A qualitative study of binge eating and obesity from an addiction perspective. *Eat Disord.* 2014;22(1):19–32. DOI: 10.1080/10640266.2014.857515
 45. Blum K., Braverman E.R., Holder J.M., Lubar J.F., Monastra V.J., Miller D., et al. Reward deficiency syndrome: a biogenetic model for the diagnosis and treatment of impulsive, addictive, and compulsive behaviors. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32 Suppl:i-112. DOI: 10.1080/02791072.2000.10736099
 46. Bremner J.D., Moazzami K., Wittbrodt M.T., Nye J.A., Lima B.B., Gillespie C.F. et al. Diet, Stress and Mental Health. *Nutrients.* 2020;12(8):2428. DOI: 10.3390/nu12082428
 47. Guixà-González R., Javanainen M., Gómez-Soler M., Soler M., Cordobilla B., Domingo J.C., et al. Membrane omega-3 fatty acids modulate the oligomerisation kinetics of adenosine A2A and dopamine D2 receptors. *Sci Rep.* 2016;6:19839. DOI: 10.1038/srep19839

Information about the authors

Olga V. Gaus* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Omsk State Medical University.
Contact information: gaus_olga@bk.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of the Omsk State Medical University.
Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12/
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Сведения об авторах

Гаус Ольга Владимировна* — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gaus_olga@bk.ru;
644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9370-4768>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Submitted: 08.12.2022 Accepted: 01.02.2023 Published: 28.04.2023
Поступила: 08.12.2022 Принята: 01.02.2023 Опубликовано: 28.04.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59>
УДК 616.149-005.6-02: 616.36-004



Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child – Pugh

М.Ю. Надинская^{1,*}, Х.Б. Кодзоева^{1,2}, К.А. Гуляева¹, М.-Д.Э. Хэн¹, Д.И. Королева¹, М.А. Привалов¹, А.Х. Текаева¹, В.Р. Федоров¹, С.Г. Прокофьев¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им.

академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: оценить частоту тромбоза воротной вены (ТВВ) и построить предиктивные модели развития ТВВ для пациентов с циррозом печени (ЦП) классов А и В/С по Child–Pugh.

Материалы и методы. Дизайн исследования — «случай-контроль». В группу «случай» включены 130 пациентов с впервые выявленным ТВВ, не обусловленным инвазией гепатоцеллюлярным раком (ГЦР); к классу А отнесены 29, к классу В/С — 101 пациент. Из базы данных пациентов с ЦП без ТВВ с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии отобраны для класса А — 60, для класса В/С — 205 контролей. Для сравнения групп применялся U-критерий Манна — Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Построены модели логистической регрессии с разделением выборки на обучающую и тестовую (0,7; 0,3). На тестовой выборке рассчитаны операционные характеристики моделей; проведен ROC-анализ, вычислена площадь под ROC-кривой — AUC.

Результаты. Общая частота ТВВ в классе А составила 4,1 % (95 % ДИ 2,7–5,8 %), классе В/С — 10,4 % (95 % ДИ 8,5–12,5 %). Пациенты с ТВВ классов А и В/С отличались от соответствующих контролей более выраженной портальной гипертензией: частота кровотечений / числа вмешательств на варикозно-расширенных венах (ВРВ) по сравнению с контролем для класса А составила 41/45 % vs. 7/8 % ($p < 0,001$), класса В/С — 25,7/30,7 % vs. 16,1/16,1 % ($p < 0,05$), частота асцита: класс А — 24 % vs. 8 % ($p < 0,05$), класс В/С — 89,1 % vs. 68,3 % ($p < 0,001$). Точка разделения по диаметру воротной вены была одинаковой для обоих классов — 13,4 мм; по длиннику селезенки была сходной и составила для класса А — 17,5 мм, для В/С — 17,1 мм. Пациенты с ТВВ отличались от соответствующих контролей по значению нейтрофильно-лимфоцитарного индекса: класс А — 2,33 (1,82; 3,61) vs. 1,76 (1,37; 2,20), $p < 0,01$, класс В/С — 2,49 (1,93; 3,34) vs. 2,15 (1,49; 3,26), $p < 0,05$. В классе В/С наблюдалась более высокая частота впервые выявленных злокачественных опухолей — 23,8 % (прежде всего ГЦР, не инвазирующего воротную вену), по сравнению с контролем и случаями класса А — 6,3 % и 3 % ($p < 0,05$) соответственно. Лучшая модель для класса А включала кровотечения из ВРВ, асцит, диаметр воротной вены, абсолютное число нейтрофилов, для класса В: асцит, длинник селезенки, диаметр воротной вены, злокачественные опухоли / локальные факторы; чувствительность, специфичность, точность и AUC составили: 79,3 %, 90 %, 86,5 %, 0,897 и 73,3 %, 68,3 %, 69,9 %, 0,789 соответственно.

Выводы. Независимо от класса ЦП по Child–Pugh основным фактором риска ТВВ является тяжелая портальная гипертензия.

Ключевые слова: портальная гипертензия, диаметр воротной вены, длинник селезенки, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, гепатоцеллюлярный рак, логистическая регрессия, случай-контроль

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.-Д.Э., Королева Д.И., Привалов М.А., Текаева А.Х., Федоров В.Р., Прокофьев С.Г. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child–Pugh. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):45–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59>

Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child–Pugh Classes Liver Cirrhosis

Maria Yu. Nadinskaia^{1,*}, Khava B. Kodzoeva^{1,2}, Kseniya A. Gulyaeva¹, Mariia-Doris E. Khen¹, Diana I. Koroleva¹, Maxim A. Privalov¹, Amina Kh. Tekayeva¹, Vladislav R. Fedorov¹, Sergey G. Prokofev¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation² V. I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the frequency of portal vein thrombosis (PVT) and build predictive models of the development of PVT for patients with liver cirrhosis (LC) of A and B/C classes by Child–Pugh.

Materials and methods. Research design is a case-control. The Case group included 130 patients with newly diagnosed PVT not caused by invasive hepatocellular carcinoma (HCC); 29 patients were assigned to class A, 101 patients were assigned to class B/C. From the database of cirrhotic patients without PVT 60 Controls for class A and 205 for B/C were selected using stratified randomization by sex, age and etiology of cirrhosis. The Mann–Whitney *U*-test and Pearson's chi-squared test were used to compare the groups. Odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (95 % CI) were calculated. Logistic regression models are constructed with the separation of the sample into training and test (0.7; 0.3). The operational characteristics of the models were calculated on the test sample; ROC analysis was carried out, the area under the ROC curve (AUC) was calculated.

Results. The overall frequency of PVT was 4.1 % (95 % CI 2.7–5.8 %) in class A and 10.4 % (95 % CI 8.5–12.5 %) class B/C. Patients with class A and B/C PVT differed from the corresponding controls by more severe portal hypertension: the frequency of bleeding / number of interventions on varices compared with the control were 41/45 % vs. 7/8 % ($p < 0.001$) for class A and 25.7/30.7 % vs. 16.1/16.1 % ($p < 0.05$) for class B/C, ascites frequency was 24 % vs. 8 % ($p < 0.05$) for class A and 89.1 % vs. 68.3 % ($p < 0.001$) for class B/C. The cutoff by the portal vein diameter was the same for both classes — 13.4 mm; the spleen length was similar and amounted 17.5 mm for class A, 17.1 mm for class B/C. Patients with PVT differed from the corresponding controls by neutrophil-to-lymphocyte ratio: class A 2.33 (1.82; 3.61) vs. 1.76 (1.37; 2.20), $p < 0.01$, class B/C 2.49 (1.93; 3.34) vs. 2.15 (1.49; 3.26), $p < 0.05$. Patients of class B/C had a higher incidence of newly diagnosed malignant tumors - 23.8% (primarily HCC that does not invade the portal vein), compared with control and cases of class A – 6.3 % and 3 % ($p < 0.05$), respectively. The best model for class A included variceal bleeding, ascites, portal vein diameter, absolute number of neutrophils, for class B — ascites, spleen length, portal vein diameter, malignant tumors / local factors; sensitivity, specificity, accuracy and AUC were 79.3 %, 90 %, 86.5 %, 0.897 and 73.3 %, 68.3 %, 69.9 %, 0.789, respectively.

Conclusion. Independently of the Child–Pugh class of LC, the main risk factor for PVT is severe portal hypertension.

Keywords: portal hypertension, portal vein diameter, spleen length, variceal bleeding, neutrophil-to-lymphocyte ratio, hepatocellular carcinoma, logistic regression, case-control

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

For citation: Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Gulyaeva K.A., Khen M.-D.E., Koroleva D.I., Privalov M.A. Tekaeva A.Kh., Fedorov V.R., Prokofev S.G. Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child–Pugh Classes Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):45–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59>

Введение

Тромбоз воротной вены (ТВВ) в общей популяции относится к венозным тромбозам очень редкой локализации. Заболеваемость ТВВ составляет 2,5 на 100 000 человек в год, а среди всех тромбоэмболических осложнений на долю ТВВ приходится менее 1 % [1]. Однако для пациентов с циррозом печени (ЦП) ТВВ является частым и прогнозируемым событием, а также служит неблагоприятным прогностическим фактором [2].

Распространенность ТВВ среди пациентов с ЦП по данным последнего крупного метаанализа J. Рап и соавт. составляет 13,92 %, заболеваемость — 10,42 %. В целом, распространенность и заболеваемость ТВВ имеют прямую корреляцию с тяжестью заболевания печени по шкале Child–Pugh, значимо увеличиваясь от класса А к классам В/С, именно принадлежность к классам считается ключевым фактором риска ТВВ [3].

Балльная система оценки Child–Pugh (Child–Pugh–Turcotte) включает в себя два клинических показателя: асцит, печеночная энцефалопатия (ПЭ) и три лабораторных: альбумин, общий билирубин, протромбин [4]. Совокупность этих параметров

позволяет одновременно оценить функциональное состояние печени (белок-синтетическую и обезвреживающую функции) и портальную гипертензию, что делает эту простую в оценке систему незаменимой при прогнозировании осложнений ЦП.

В качестве отдельного значимого фактора риска ТВВ из всех показателей системы Child–Pugh выделяют асцит, среди других факторов риска, не входящих в Child–Pugh, рассматриваются: высокий уровень D-димера, применение бета-блокаторов, тромбоцитопения, снижение скорости кровотока в воротной вене (ВВ) и наличие варикозного расширения вен (ВРВ) пищевода/желудка с угрозой кровотечения [3].

Прогрессирование заболевания печени и переход пациента из класса А в классы В и С может быть обусловлен ухудшением функционального состояния печени и/или усилением портальной гипертензии. Исследований, посвященных изучению вопроса, какой из этих факторов оказывает более значимое влияние на частоту развития ТВВ при разных классах Child–Pugh, найти не удалось. Также остается нерешенным вопрос о дополнительных факторах риска, которые оказывают влияние на частоту ТВВ при разных классах Child–Pugh.

Цель исследования: оценить распространенность ТВВ и построить предиктивные модели развития ТВВ для пациентов с ЦП классов А и В/С по Child–Pugh.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль», одобренное локальным комитетом по этике Сеченовского Университета: протокол № 31–20 заседания от 11.11.2020.

Для проведения исследования использована электронная база данных из нашего предыдущего исследования [5]. База данных скорректирована, дополнена и включает в себя информацию, созданную на основе первичной медицинской документации 1752 пациентов с диагнозом «цирроз печени», наблюдавшихся в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко в период с 01.01.2011 по 31.12.2021 г. Диагноз цирроза устанавливался на основании клинико-лабораторного и инструментального обследования, эластомерии печени, морфологического исследования печени.

Критерии включения и невключения в исследование представлены на рисунке 1.

Отбор в группы «Случай» и «Контроль»

В группу «Случай» включены пациенты с впервые выявленным ТВВ: при наличии тромба в просвете ствола и/или долевых ветвей ВВ или кавернозной трансформации ВВ по данным протоколов ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. Опухолевая инвазия ВВ служила критерием исключения ($n = 21$). Всего в группу «Случай» включены 130 пациентов: 65 мужчин и 65 женщин, медиана возраста 59 (50; 65) лет.

На следующем этапе пациенты с ТВВ были разделены по классам Child–Pugh. К классу А отнесены 29 пациентов: 5 мужчин и 24 женщины, медиана возраста 58 (46; 65) лет. У 14 пациентов цирроз развился в результате инфекции вируса гепатита С, у 7 — аутоиммунного гепатита и/или первичного билиарного холангита, у 5 — неалкогольной жировой болезни печени и у 3 — как исход алко-гольной болезни печени. В класс В/С включен 101 пациент: 60 мужчин и 41 женщина, медиана возраста 59 (51; 65) лет. В этой группе наиболее частым этиологическим фактором цирроза служило злоупотребление алкоголем — у 44 (43,5 %) пациентов, у трети из них в сочетании с инфекцией вирусом гепатита С или В, у 31 (30,7 %) пациента ЦП развился в исходе вирусного гепатита С и/или В, у 13 (12,9 %) — в исходе неалкогольной жировой болезни печени и у такого же количества пациентов в результате аутоиммунного гепатита и/или первичного билиарного холангита.

Пациенты без признаков ТВВ ($n = 1557$) вошли в базу данных контроля, из которой с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии и отношения случай:контроль 1:2 отобрано 60 пациентов с классом А и 205 с классом В/С (рис. 1).

Оцениваемые факторы риска

По данным первичной медицинской документации исследованы особенности симптомов дебюта, длительности и тяжести портальной гипертензии: наличие и степень выраженности ВРВ, асцита, ПЭ, наличие и частота эпизодов кровотечений из ВРВ, наличие и частота вмешательств по поводу ВРВ (эндоскопическое лигирование, эндоскопическое склерозирование, прошивание вен желудка, наложение портосистемного анастомоза), диаметр ВВ и длинник селезенки по УЗИ.

Оценены сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), желчнокаменная болезнь (ЖКБ).

Степень тяжести асцита была установлена в соответствии с международными рекомендациями [6]. У всех пациентов с асцитом 3-й степени при исследовании асцитической жидкости значения сы-вороточно-асцитического альбуминового градиента составили более или равно 1,1 г/дл, а концентрация белка в асцитической жидкости менее 2,5 г/дл. Наличие и степень тяжести ПЭ определялись по критериям West Haven [7].

Изучены лабораторные параметры: число эритроцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина, общего билирубина, общего белка, альбумина, фибриногена, международное нормализованное отношение (МНО). Рассчитаны индексы воспаления: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ), тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс (ТЛИ), индекс системного воспаления (ИСВ = тромбоциты $\times$ нейтрофилы/лимфоциты).

В качестве локальных факторов, ассоциированных с ТВВ, рассматривались: обострение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), инфекция *Clostridium difficile*, тупая травма живота, операции на брюшной полости, спленэктомия, при их действии в течение 3 мес. и менее до момента обследования.

Фактором риска считались любые злокачественные опухоли, выявленные впервые в момент исследования или в срок до 12 мес. до даты обследования. Диагноз впервые выявленного гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), не инвазирующего ВВ, устанавливался по данным МСКТ и/или магнитно-резонансной томографии с контрастированием.

Статистический анализ данных

В исследование включены непрерывные переменные, пропуски данных по которым не превышали 5 %. Пропущенные данные были заполнены

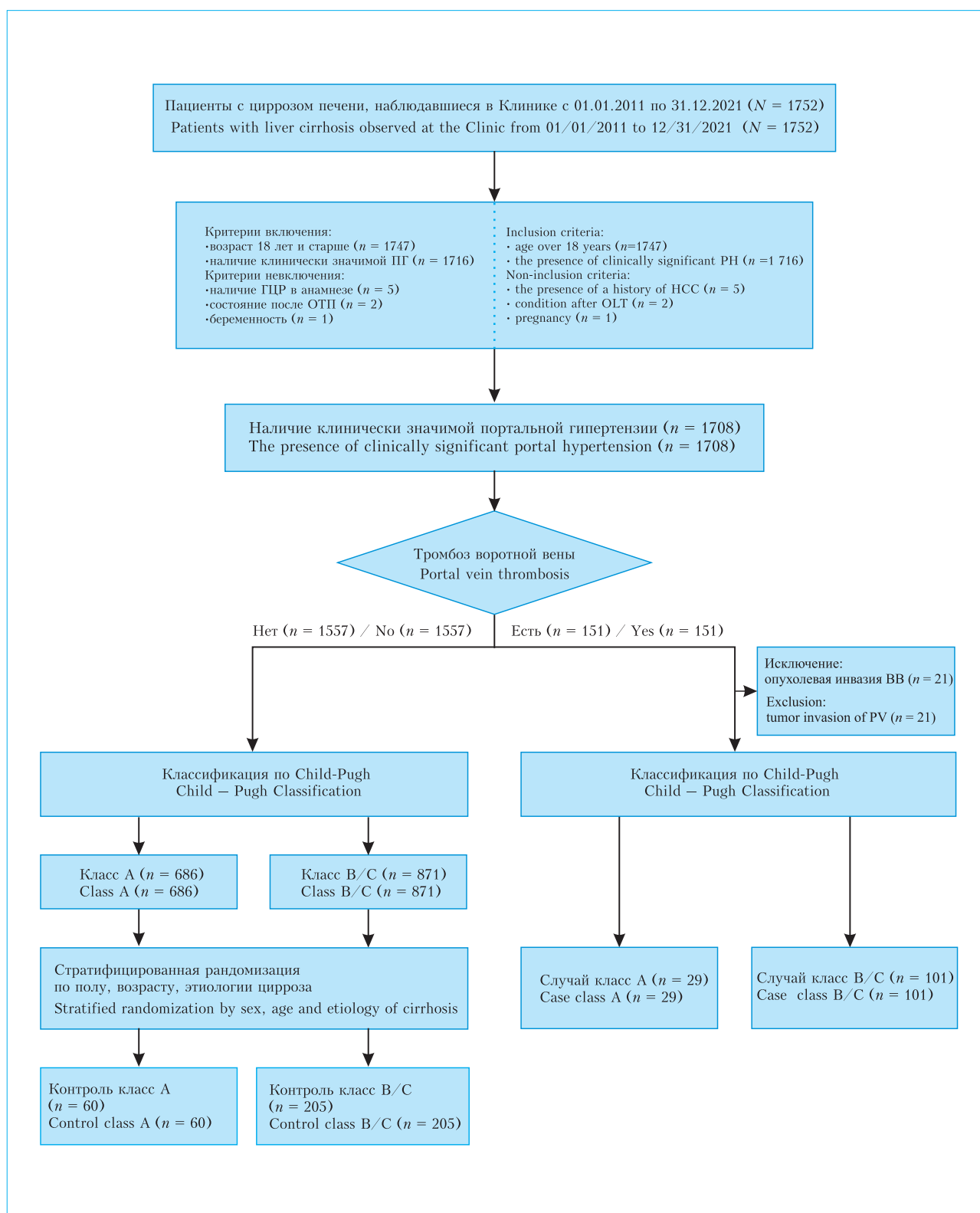


Рис. 1. Поток-диаграмма включения пациентов в исследование

Примечание: ПГ — портальная гипертензия, ОТП — ортотопическая трансплантация печени, ГЦР — гепатоцеллюлярный рак, ВВ — воротная вена.

Fig. 1. Flowchart of patient inclusion in the study

Note: PH — portal hypertension, OLT — orthotopic liver transplantation, HCC — hepatocellular carcinoma, PV — portal vein.

средним в подгруппах с учетом возраста пациента и этиологии заболевания печени.

Нормальность распределения количественных признаков проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. Изученные количественные признаки не соответствовали нормальному распределению и представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й перцентили). Качественные данные описаны в виде числа пациентов с анализируемым признаком и доли от общего числа в группе, выраженной в процентах.

Для проверки статистических гипотез применялся *U*-критерий Манна — Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона, точный критерий Фишера. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). С помощью ROC-кривой (receiver operating characteristic) выбраны наилучшие точки разделения для количественных предикторов.

Ассоциация между ТВВ и изучаемыми признаками проведена путем построения моделей логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов и разделением выборки на обучающую и тестовую (0,7; 0,3). На тестовой выборке рассчитаны: чувствительность, специфичность, точность. Выбирались модели с наилучшими показателями качества, оцененного по площади под ROC-кривой — AUC (area under curve, площадь под кривой ROC). Качество модели определяли согласно экспертной шкале для значений AUC: 0,9–1,0 — отличное качество модели, 0,8–0,9 — очень хорошее, 0,7–0,8 — хорошее, 0,6–0,7 — среднее, 0,5–0,6 — неудовлетворительное.

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, США).

Результаты

В общей базе данных пациентов с циррозом частота ТВВ составила 7,7 % (95 % ДИ 6,5–9,1 %), среди пациентов с классом А по Child–Pugh — 4,1 % (95 % ДИ 2,7–5,8 %), классами В/С — 10,4 % (95 % ДИ 8,5–12,5 %).

Класс А по Child–Pugh

Портальная гипертензия

В дебюте клинически значимой портальной гипертензии кровотечение из ВРВ наблюдалось в три раза чаще у пациентов с ТВВ, чем в контроле (21 % vs. 7 %, $p < 0,05$) (табл. 1).

У пациентов с ТВВ длительность портальной гипертензии, шансы наличия кровотечений из ВРВ (ОШ 9,9; 95 % ДИ 2,8–34,7, $p < 0,001$), вмешательств на ВРВ (ОШ 11,4; 95 % ДИ 3,3–39,7; $p < 0,001$) были статистически значимо больше, чем в контрольной группе.

На момент исследования портальная гипертензия имела статистически значимо более выраженные

проявления в группе ТВВ: доля пациентов с асцитом, диаметр ВВ и длинна селезенки были больше, чем в контроле. Для диаметра ВВ точка разделения составила 13,4 мм, для длинника селезенки — 17,5 см; показатели чувствительности, специфичности и AUC — 66 %, 92 %, 0,788 и 71 %, 79 %, 0,759 соответственно. По частоте явной ПЭ статистически значимых различий между группами не выявлено, она наблюдалась у незначительной доли пациентов в обеих группах (табл. 1).

Сопутствующие заболевания, локальные факторы, злокачественные опухоли

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто диагностирована ЖКБ — у 41 % пациентов, ИБС примерно у 30 %, СД наблюдался у каждого пятого пациента в обеих группах, значимых различий по частоте этих заболеваний между группами не установлено (табл. 1).

Локальные факторы выявлены у двух пациентов в группе «Случай» (у одного — спленэктомия, у другого — текущее обострение ВЗК) и у трех в контроле (у всех обострение ВЗК), различий между группами не установлено.

Злокачественные опухоли, впервые диагностированные на момент исследования, были выявлены у одного пациента в группе «Случай» (ГЦР) и у трех в контроле (у двух — ГЦР, у одного — рак желудка); статистически значимых различий между группами не обнаружено (табл. 1).

Лабораторные параметры

Различий по уровню тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов между группами не установлено. В группе «Случай» имела тенденция к более низкому абсолютному числу лимфоцитов (значение $p = 0,078$ близко к уровню принятой статистической значимости). Среди изученных индексов воспаления статистически значимые различия установлены только для НЛИ (табл. 1).

Изученные биохимические параметры и показатели коагулограммы не выявили различий между группами по уровню общего белка, альбумина, общего билирубина, МНО и фибриногена.

Логистическая регрессия и ROC-анализ

Очень хорошими показателями качества для класса А обладали две модели логистической регрессии (табл. 2). Первая модель состояла из комбинации двух факторов: диаметра ВВ и наличия в анамнезе любого из вмешательств на ВРВ. На тестовой выборке чувствительность модели составила 75,9 %, специфичность — 91,7 %, точность — 86,5 %, AUC — 0,849. Вторая модель включала четыре параметра: асцит, кровотечение из ВРВ, диаметр ВВ и абсолютное число нейтрофилов. Для этой модели на тестовой выборке получены показатели чувствительности — 79,3 %, специфичности — 90 %, точности — 86,5 %, AUC — 0,897 (рис. 2). Наибольшие значения статистики Вальда и ОШ получены для диаметра ВВ, кровотечений и вмешательств по поводу ВРВ.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов классов А и В/С в группах «Случай» и «Контроль»
Table 1. Main characteristics of class A and B/C patients in case and control groups

Переменная Characteristics	Класс А по Child–Pugh Child–Pugh class A			Классы В/С по Child–Pugh Child–Pugh class B/C		
	«Случай» Case n = 29	«Контроль» Control n = 60	Значение p p-value	«Случай» Case n = 101	«Контроль» Control n = 205	Значение p p-value
<i>Симптомы на момент дебюта портальной гипертензии: Onset of portal hypertension:</i>						
Кровотечение из ВРВ Variceal bleeding	6 (21 %)	4 (7 %)	<0,05	18 (17,8 %)	23 (11,2 %)	n.s.
Асцит Ascites	7 (24 %)	21 (35 %)	n.s.	67 (66,3 %)a	134 (65,4 %)	n.s.
Длительность портальной гипертензии, мес. Duration of portal hypertension, months	33 (13; 49)	8 (1; 31)	<0,05	17 (3; 47)	9 (1; 30)	<0,05
<i>Тяжесть портальной гипертензии на момент исследования: Severity of portal hypertension at the time of the study:</i>						
Кровотечение из ВРВ Variceal bleeding	12 (41 %)	4 (7 %)	<0,001	26 (25,7 %)	33 (16,1 %)	<0,05
ЭЛ ВРВ EVL	13 (45 %)	4 (7 %)	<0,001	29 (28,7 %)	29 (14,1 %)	<0,01
Любые вмешательства по поводу ВРВ Any interventions on varices	13 (45 %)	5 (8 %)	<0,001	31 (30,7 %)	33 (16,1 %)	<0,01
Асцит Ascites	7 (24 %)	5 (8 %)	<0,05	90 (89,1 %)a	140 (68,3 %)	<0,001
Печеночная энцефалопатия Hepatic encephalopathy	2 (7 %)	1 (2 %)	n.s.	48 (47,5 %)a	75 (36,6 %)	0,066
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	14,5 (12; 15,5)	12 (11; 13)	<0,001	13,8 (13,1; 16,2)	12,5 (11,3; 13,6)	<0,001
Селезенка, длинна по УЗИ, см Spleen length, cm	17,6 (15,7; 20,7)	14,8 (13; 15,9)	<0,001	17,3 (14,7; 18,9)	14,9 (13,6; 16,4)	<0,001
<i>Сопутствующие заболевания: Comorbidities:</i>						
СД DM	6 (21 %)	12 (20 %)	n.s.	31 (30,7 %)	45 (21,9 %)	n.s.
ИБС CHD	8 (28 %)	19 (32 %)	n.s.	42 (41,6 %)	58 (28,3 %)	<0,05
ЖКБ GD	12 (41 %)	25 (42 %)	n.s.	54 (53,5 %)	78 (38 %)	<0,05
Локальные факторы Local factors	2 (7 %)	3 (5 %)	n.s.	12 (11,9 %)	7 (3,4 %)	<0,01
Злокачественные опухоли Malignant tumors	1 (3 %)	3 (5 %)	n.s.	24 (23,8 %)a	13 (6,3 %)	<0,001
<i>Лабораторные параметры: Laboratory parameters:</i>						
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$ Red blood cells, $\times 10^{12}/\text{L}$	4,1 (3,76; 4,38)	4,1 (3,72; 4,43)	n.s.	3,66 (3,3; 4,13)a	3,7 (3,21; 4,1)	n.s.
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	121 (104; 129)	127,5 (111,3; 136,4)	n.s.	116 (97; 130)	119 (103,9; 132)	n.s.
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Platelets, $\times 10^9/\text{L}$	83 (55; 129)	95 (69; 136)	n.s.	95 (64; 136)	84 (58; 131)	n.s.

Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ White blood cells, $\times 10^9/\text{L}$	4,1 (3,2; 5,2)	3,85 (2,85; 5,43)	n.s.	4,1 (2,9; 6)	4,3 (3,1; 6,3)	n.s.
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	2,57 (1,83; 3,3)	2,14 (1,58; 2,92)	n.s.	2,33 (1,72; 3,65)	2,6 (1,74; 3,86)	n.s.
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$	0,99 (0,64; 1,48)	1,25 (0,83; 1,76)	0,078	0,98 (0,64; 1,42)	1,19 (0,84; 1,79)	<0,001
НЛИ NLR	2,33 (1,82; 3,61)	1,76 (1,37; 2,2)	<0,01	2,49 (1,93; 3,34)	2,15 (1,49; 3,26)	<0,05
ТЛИ PLR	93 (70;108)	76 (57; 105)	n.s.	96 (68; 141)	74 (53;101)	<0,001
ИСВ SII	218 (165; 287)	172 (101;267)	n.s.	231 (137; 396)	179 (112; 354)	<0,05
Общий белок, г/л Total protein, g/L	70 (68,2; 74,8)	72,9 (68; 80)	n.s.	68 (62,9; 75)	69 (64; 74,8)	n.s.
Альбумин, г/л Albumin, g/L	37 (34,8; 40,1)	37 (34,3; 40,3)	n.s.	30 (26,2; 34,1) ^a	30,1 (26,1; 35,2)	n.s.
Билирубин общий, мг/дл Total bilirubin, mg/dL	1,2 (0,8; 1,5)	1,1 (0,8; 1,6)	n.s.	2,2 (1,4; 3,5) ^a	2,4 (1,5; 4,1)	n.s.
МНО INR	1,3 (1,17; 1,38)	1,13 (1,06; 1,20)	n.s.	1,28 (1,16; 1,49)	1,26 (1,16; 1,42)	n.s.
Фибриноген, г/л Fibrinogen, g/L	2,72 (2,13; 3,21)	2,87 (2,49; 3,28)	n.s.	2,4 (1,93; 3,04)	2,32 (1,89; 3,03)	n.s.

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа, n (%) либо в виде медианы и интерквартильного размаха Ме (25-й, 75-й процентиля).

^a $p < 0,05$ при сравнении классов В/С и А.

n.s. — not significant, не значимо, ВРВ — варикозное расширение вен (пищевода/желудка), ЭЛ — эндоскопическое лигирование, УЗИ — ультразвуковое исследование, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, МНО — международное нормализованное отношение, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ИСВ — индекс системного воспаления.

Note: the data is presented as counts and percentages, n (%), or as a median and interquartile range, Me (25th and 75th per-centiles; 25 %; 75 %).

^a $p < 0,05$ in comparison of classes В/С and А.

n.s. — not significant, EVL — endoscopic variceal ligation, DM — diabetes mellitus, CHD — coronary heart disease, GD — gallstone disease, INR— international normalized ratio, NLR- neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR — platelet-to-lymphocyte ratio, SII — systemic inflammation index.

Таблица 2. Переменные в уравнениях логистической регрессии для класса А по Child–Pugh
Table 2. Variables in the logistic regression equations for Child–Pugh class A

Переменная Variable	Коэффициент В Coefficient В	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95% confidence interval	Значение p p -value	Вальд- тест Wald test
Модель 1: Model 1:					
Все вмешательства по поводу ВРВ Any interventions on varices	2,3	9,98	2,57–38,76	<0,001	11,03
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	0,7	2,03	1,43–2,87	<0,001	15,7
Модель 2: Model 2:					
Асцит Ascites	2,5	12,12	1,58–92,93	0,016	5,77
Кровотечение из ВРВ Variceal bleeding	3,4	29,22	3,95–216,04	<0,001	10,9
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	0,89	2,44	1,62–3,66	<0,001	18,46
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$ Neutrophils, $\times 10^9/\text{L}$	0,9	2,45	1,19–5,04	0,015	5,93

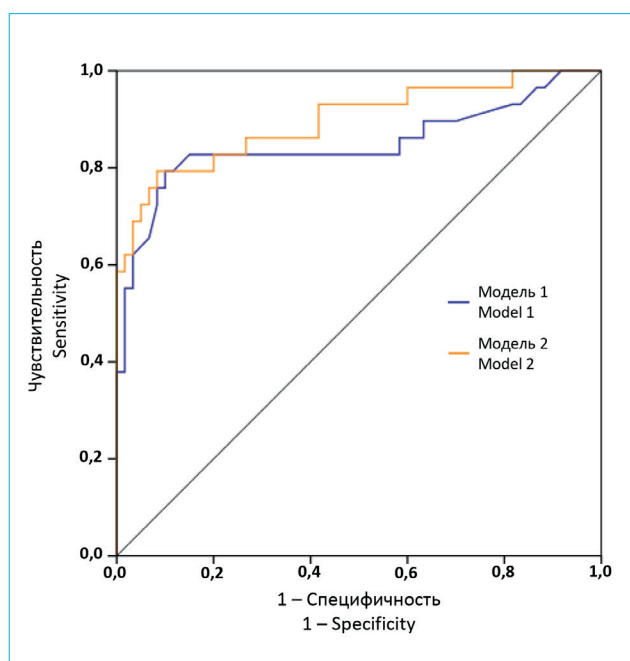


Рис. 2. ROC-кривые для класса А по Child–Pugh

Fig. 2. ROC curves for Child–Pugh Class A

Класс В/С по Child–Pugh

Портальная гипертензия

Асцит и кровотечение из ВРВ в дебюте портальной гипертензии наблюдались примерно у равного числа пациентов в группах «Случай» и «Контроль»: асцит с частотой 66 %, кровотечение — 11–18 % (табл. 1).

Длительность портальной гипертензии была статистически значимо больше в группе «Случай», ее течение чаще осложнялось кровотечением из ВРВ и вмешательствами на ВРВ (ОШ 2,3; 95 % ДИ 1,3–4,1; $p < 0,01$), среди которых, как и для класса А, наиболее частой процедурой было эндоскопическое лигирование (ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,4–4,4; $p < 0,01$).

Портальная гипертензия на момент исследования имела статистически значимо более выраженные проявления в группе ТВВ: доля пациентов с асцитом, диаметр ВВ и длинник селезенки были больше, чем в контроле. Для диаметра ВВ точка разделения составила 13,4 мм, для длинника селезенки — 17,1 см; показатели чувствительности, специфичности и AUC — 64 %, 72 %, 0,711 и 50 %, 81 %, 0,659 соответственно.

Явная ПЭ на момент исследования диагностирована чаще у пациентов с ТВВ: 47,5 % vs. 36,6 % в контроле, $p = 0,066$ (значение близкое принятому уровню статистической значимости) (табл. 1).

Сопутствующие заболевания, локальные факторы, злокачественные опухоли

По частоте сопутствующих заболеваний в группе «Случай» статистически значимо чаще, чем

в контроле, наблюдались ЖКБ и ИБС, также отмечалась тенденция к более высокой частоте СД ($p = 0,097$) (табл. 2).

Локальные факторы в группе «Случай» диагностированы статистически значимо чаще, чем в контроле (ОШ 3,8; 95 % ДИ 1,4–10,0; $p < 0,01$). Среди них в группе с ТВВ преобладали операции на брюшной полости, выполненные в течение 3 мес. до диагностики ТВВ, в контрольной — текущее обострение ВЗК или инфекция *Clostridium difficile*.

У 23,8 % пациентов в группе «Случай» и у 6,3 % в контроле одновременно с ТВВ были впервые диагностированы злокачественные опухоли (ОШ 4,6; 95 % ДИ 2,2–9,5; $p < 0,001$), большую часть из которых (83–85 %) в обеих группах составлял ГЦР. Среди остальных опухолей одновременно с ТВВ у одного пациента в группе «Случай» и одного в контроле диагностирован колоректальный рак, у двух в группе случай — рак молочной железы, рак матки. У одного пациента в группе «Контроль» за два месяца до включения в исследование диагностирован рак предстательной железы.

У одной пациентки с ТВВ, спленомегалией, гиперспленизмом, минимальной степенью ВРВ и очень высокими показателями жесткости селезенки по данным эластографии выявлена мутация JAK2 (V617F) и на основании исследования костного мозга впервые диагностировано миелопролиферативное заболевание (МПЗ) — истинная полицитемия (маскированная форма).

Лабораторные параметры

По содержанию эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов статистически значимых различий между группами не было. В группе «Случай» отмечалось более низкое содержание лимфоцитов и более высокие НЛИ, ТЛИ и ИСВ (табл. 1).

Как и у пациентов с классом А, по уровню общего белка, альбумина, общего билирубина, МНО, фибриногена, различий между группами случая и контроля пациентов с классами В/С не выявлено.

Логистическая регрессия и ROC-анализ

Для классов В/С отобраны две предиктивные модели с хорошими показателями качества (табл. 3). В обе модели вошли три одинаковые переменные: диаметр ВВ, длинник селезенки и наличие локальных факторов / злокачественных опухолей. Первая модель была дополнена переменной «все вмешательства по поводу ВРВ» и обладала достаточно высокой точностью — 72,9 %, чувствительностью — 74,3 % и специфичностью — 72,2 %, AUC составила 0,783.

Во вторую модель четвертым фактором был включен асцит, чувствительность модели составила 73,3 %, специфичность — 68,3 %, точность — 69,9 %, AUC — 0,789 (рис. 3). Наибольшие значения статистики Вальда и ОШ в обеих моделях получены для локальных факторов / злокачественных опухолей и диаметра ВВ.

Таблица 3. Переменные в уравнениях логистической регрессии для класса В/С по Child–Pugh
Table 3. Variables in the logistic regression equation for Child–Pugh class B/C

Переменная Variable	Коэффициент В Coefficient B	Отношение шансов Odds ratio	95 % доверительный интервал 95% confidence interval	Значение p p -value	Вальд-тест Wald test
Модель 1: <i>Model 1:</i>					
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	0,3	1,35	1,17–1,55	<0,001	16,9
Локальные факторы / злокачественные опухоли Local factors / malignant tumors	1,7	5,37	2,71–10,66	<0,001	23,1
Селезенка, длинна по УЗИ, см Spleen length, cm	0,1	1,15	1,03–1,28	0,012	6,36
Все вмешательства по поводу ВРВ Any interventions on varices	0,7	2,01	1,04–3,89	0,037	4,4
Модель 2: <i>Model 2:</i>					
Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм Portal vein diameter, mm	0,3	1,33	1,15–1,54	<0,001	14,78
Локальные факторы / злокачественные опухоли Local factors / malignant tumors	1,5	4,42	2,25–8,70	<0,001	18,57
Селезенка, длинна по УЗИ, см Spleen length, cm	0,2	1,18	1,06–1,31	0,003	9,09
Асцит Ascites	0,9	2,49	1,18–5,24	0,017	5,74

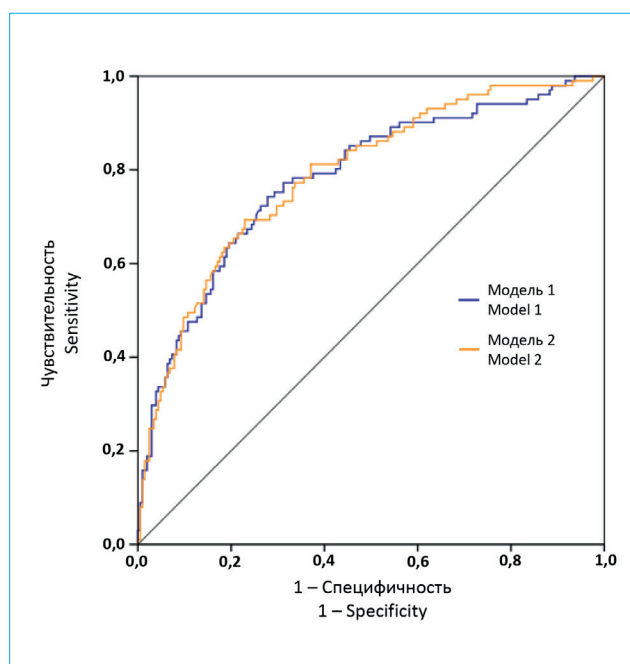


Рис. 3. ROC-кривые для класса В/С по Child–Pugh
Fig. 3. ROC curves for Child–Pugh class B/C

Сравнение классов А и В/С

При сравнении параметров шкалы Child–Pugh между случаями классов А и В/С статистически

значимые различия предсказуемо обнаружены по четырем из 5 параметров: частоте асцита и ПЭ, концентрации альбумина и общего билирубина. При этом значения МНО не различались у пациентов с классами А и В/С.

Среди других параметров установлены значимые различия по содержанию эритроцитов (ниже у пациентов с классами В/С) и частоте злокачественных опухолей (выше в классах В/С).

По длительности и тяжести portalной гипертензии, частоте сопутствующих заболеваний и локальных факторов, содержанию лейкоцитов, тромбоцитов, значениям индексов системного воспаления различий между классами А и В/С у пациентов с ТВВ не установлено.

Обсуждение

При оценке частоты ТВВ среди всех пациентов в представленном исследовании она составила 7,7 % (2011–2021 гг.), что на 1,5 % выше, чем в нашей предыдущей работе [5], охватывающей 2006–2015 годы (других аналогичных исследований по РФ найти не удалось). Такая тенденция согласуется с результатами международных исследований, демонстрирующих увеличение частоты ТВВ за последние годы [8]. Это может быть обусловлено несколькими факторами, в частности, повышением настороженности к ТВВ и улучшением

диагностики, а также увеличением доли пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Распространенность неопухолевого ТВВ среди пациентов с классом А по Child–Pugh в нашем исследовании оценена в 4,1 %, у пациентов с классами В/С она была в 2,5 раза выше и составила 10,4 %. Эти результаты согласуются с данными других исследований, в которых показано примерно двукратное увеличение частоты ТВВ от класса А к классам В и С [3].

Рост частоты ТВВ с изменением класса ЦП по Child–Pugh от А к В/С (или развитием декомпенсации цирроза) может быть обусловлен патологическими механизмами, лежащими в основе прогрессии ЦП и одновременно составляющими триаду Вирхова: портальной гипертензией и спланхической вазодилатацией, приводящими к снижению скорости кровотока в ВВ, бактериальной транслокацией, вызывающей повреждение эндотелия; а также нарушением соотношения физиологических про- и антикоагулянтов.

Для всех изученных классов длительность портальной гипертензии у пациентов с ТВВ была статистически значимо больше, чем в контрольных группах. Это согласуется с данными проспективных исследований, в которых показано, что заболеваемость ТВВ увеличивается с длительностью анамнеза ЦП классов А/В по Child–Pugh: к концу первого года наблюдения частота ТВВ составляет 1,6–4,6 %, третьего — 6,0–8,2 %, пятого — 8,4–10,7 % [9, 10].

Как в классах В/С, так и в классе А течение портальной гипертензии у пациентов с ТВВ чаще, чем в контроле, осложнялось кровотечением из ВРВ, рецидивами кровотечений и выполнением вмешательств, самым частым из которых было эндоскопическое лигирование. Эти переменные показаны как факторы риска ТВВ в ретроспективных исследованиях пациентов с ЦП, находящихся в листе ожидания трансплантации печени [11, 12]. При проведении многофакторного анализа для класса А по Child–Pugh в одну из лучших моделей логистической регрессии вошло кровотечение из ВРВ (ОШ 29,22; 95 % ДИ 3,95–216,04), в другую — вмешательства по поводу ВРВ (ОШ 9,98; 95 % ДИ 2,57–38,76). Эти результаты позволяют предположить, что и для пациентов с компенсированным ЦП ключевым фактором риска ТВВ служит выраженность портальной гипертензии.

На момент исследования портальная гипертензия имела более выраженные проявления в группе ТВВ как для класса А, так и для В/С: доля пациентов с асцитом, диаметр ВВ, выраженность спленомегалии были выше в группе «Случай». В других исследованиях также было показано, что диаметр ВВ и наличие крупных портосистемных коллатеральных сосудов являются факторами риска ТВВ [13, 14]. В одном из исследований у пациентов с классами А/В предложена прогностическая для ТВВ точка разделения для диаметра

ВВ — 12,5 мм (AUC 0,88) [15]. В нашем исследовании точка разделения составила 13,4 мм как для класса А, так и для В/С (AUC 0,788 и 0,711 соответственно).

Увеличение диаметра ВВ у пациентов с ЦП служит косвенным признаком снижения скорости кровотока. В проспективном исследовании М.А. Зоссо и соавт. [16] пациентов с циррозом наблюдали в течение одного года, и в качестве порогового значения риска развития ТВВ предложена линейная скорость кровотока в ВВ — 15 см/с. В последующих работах были получены противоречивые данные, в одних подтверждено это значение [9, 17], в других — нет [10]. F. Nery и соавт. [10] указывают также на ограничения воспроизводимости измерения скорости кровотока в ВВ в зависимости от оборудования и оператора. Вероятно, в качестве фактора риска ТВВ более значим сам факт снижения скорости кровотока у конкретного пациента, чем определение усредненных пороговых значений. Косвенным подтверждением этому служит эффективность увеличения скорости портального кровотока в восстановлении проходимости тромбированного участка ВВ и уменьшении числа рецидивов ТВВ после проведения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования [18, 19].

В недавно проведенных исследованиях установлено, что у пациентов с ЦП в портальном кровотоке по сравнению с системным обнаруживаются более высокие концентрации эндотоксинов — липополисахарида (ЛПС) и эндотелиальных микрочастиц, свидетельствующих о преимущественном повреждении эндотелия именно в ВВ [20]. Одновременно с этим в ВВ определены повышенные концентрации фактора фон Виллебранда и фактора VIII, которые прямо коррелировали с содержанием ЛПС [21].

Циркуляция эндотоксинов в кровотоке повышает риск тромбоза за счет нескольких факторов. С одной стороны, эндотоксины активируют тканевый фактор, запускаящий внешний путь свертывания крови, в результате чего увеличивается уровень тромбина в портальном и системном кровотоках [22]. С другой стороны, эндотоксины повышают продукцию NO, усугубляя спланхическую вазодилатацию и дальнейшее снижение скорости кровотока в ВВ [22]. Наконец, эндотоксины воздействуют на эндотелиальные клетки синусоидов печени, что приводит к увеличению в них синтеза фактора VIII и фактора фон Виллебранда, снижению активности тромбодулина, и способствуют активации тромбоцитов [23, 24].

В нашем исследовании для пациентов с ЦП как класса А, так и В/С между группами случая и контроля не установлено различий по уровню тромбоцитов, МНО и фибриногена. В ранее проведенных исследованиях также не обнаружена связь этих параметров с развитием ТВВ, что не позволяет их использовать в условиях реальной клинической практики в качестве прогностических маркеров развития ТВВ [3].

При рассмотрении портальной гипертензии в качестве ключевого механизма развития ТВВ у пациентов с ЦП необходимо отметить, что снижение ее степени, повышение скорости кровотока, в частности, после проведения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования, у трети пациентов не сопровождается реканализацией ВВ [19]. Это может быть связано с сохранением протромботических факторов: дисбалансом про- и антикоагулянтов и активацией тромбоцитов даже при их сниженном количестве. Одной из причин активации тромбоцитов может служить воспаление, ассоциированное с ЛПС, концентрация которого при портальной гипертензии и бактериальной транслокации повышена в ВВ [25]. Недавно проведенные исследования показали, что системное воспаление низкой интенсивности, эндотоксинемия, вызванная нарушением кишечного микробиома и повышением кишечной проницаемости при ЦП, могут быть ассоциированы с ТВВ за счет нескольких механизмов: повышения синтеза NO и снижения портального кровотока, повышения секреции фактора VIII, фактора Виллебранда, тканевого фактора, нейтрофильных внеклеточных ловушек, эйкозаноидов и увеличения активности свертывающей системы крови [26].

Оценка врожденных и приобретенных тромбофилий не проводилась в нашем исследовании. По результатам метаанализа X. Qi и соавт. [27] связь дефицита природных антикоагулянтов, синтезируемых в печени (протеинов С и S, антитромбина), с развитием ТВВ у пациентов с ЦП не установлена. Вопрос о роли врожденных тромбофилий (мутация гена протромбина *G20210A* и мутации фактора V Лейден) в развитии ТВВ у пациентов с циррозом остается предметом дискуссии. Несмотря на то что в нескольких метаанализах показана ассоциация этих тромбофилий с риском ТВВ при циррозе, все эти работы имели смешанные результаты из-за качества включенных исследований [28]. На настоящий момент нет рекомендаций по необходимости скрининга на наследственные тромбофилии всех пациентов с циррозом и ТВВ [29].

Локальные факторы (из них — преимущественно операции на брюшной полости) чаще были обнаружены у пациентов с классами В/С и ТВВ, чем в контроле (ОШ 3,8; 95 % ДИ 1,4–10,0; $p < 0,01$). В литературе не удалось найти крупных исследований, оценивающих отдельно эти факторы у пациентов с ТВВ. В большом когортном ретроспективном исследовании операции на брюшной полости и инвазивные вмешательства, включая эндоскопическое лигирование и склерозирование ВРВ, служили независимым предиктором ТВВ у госпитализированных пациентов с ЦП (ОШ 2,03; 95 % ДИ 1,56–2,64, $p < 0,0001$) [30].

Среди значимых факторов риска спланхического венозного тромбоза помимо ЦП рассматриваются злокачественные опухоли, главным образом

ГЦР, а также рак других органов желудочно-кишечного тракта [31]. В исследовании S. Handa и соавт. [32] распространенность злокачественных образований органов ЖКТ среди пациентов, госпитализированных по поводу спланхического тромбоза, составила 10 %, из них на долю ГЦР пришлось 5 %, опухолей поджелудочной железы — 2,9 %, колоректального рака — 1,6 %. Риск новообразований этих локализаций оценивается в 2 раза выше у пациентов с ЦП, чем в общей популяции [33, 34].

В нашем исследовании одним из значимых факторов риска для развития ТВВ у пациентов классов В/С были злокачественные опухоли, диагностированные одновременно с ТВВ (ОШ 4,6; 95 % ДИ 2,2–9,5; $p < 0,001$). Из всех опухолей доля ГЦР, не инвазирующего ВВ, составила 83 %. В исследовании A. Zanetto и соавт. [35] частота ТВВ, ассоциированного с ГЦР, была равной 24,4 %, причём половина пациентов имела класс А по Child–Pugh, что позволило авторам рассматривать этих пациентов, аналогично классам В/С, как группу риска ТВВ. В нашем исследовании ГЦР среди пациентов с классом А диагностирован только у одного пациента, различий между случаями и контролями не наблюдалось. Одновременно с ТВВ у трех пациентов классов В/С диагностированы другие злокачественные опухоли: колоректальный рак, рак молочной железы, рак матки. Механизм рак-ассоциированного тромбоза при ГЦР и других злокачественных опухолях связан с продукцией опухолью тканевого фактора, тромбоцитозом, системным воспалением, увеличением внеклеточных микровезикул и нейтрофильных внеклеточных ловушек [36].

Хорошо известно, что одним из наиболее частых факторов риска ТВВ у пациентов без цирроза является МПЗ, которое может сочетаться с циррозом. В нашем исследовании среди всех групп у одной пациентки с классами В/С одновременно с ТВВ диагностировано МПЗ (маскированная истинная полицитемия), что составило 0,7 % от всех включенных пациентов с ТВВ. Сопоставимые данные получены J.I. Fortea и соавт. [37] при исследовании тромбофилических факторов у пациентов с циррозом и ТВВ: частота МПЗ была низкой — 1,3 % (1 из 77 пациентов). Необходимо отметить, что гиперспленизм и гемодилюция, возникающие при ЦП, делают неприменимыми стандартные критерии МПЗ, маскируют заболевание и затрудняют установление диагноза. При подозрении на МПЗ помощь оказывают молекулярные методы диагностики — исследование мутации в генах *JAK2* (Janus kinase 2, Янус-киназа 2), *CALR* (calreticulin, кальретикулин) и *MPL* (myeloproliferative leukemia virus oncogene, онкоген вирус миелопролиферативного лейкоза). Несмотря на отсутствие эритроцитоза и/или тромбоцитоза у пациентов с портальной гипертензией и гиперспленизмом, развитие МПЗ способствует ТВВ за счет протромботического

фенотипа опухолевых клеток крови, выделения ими прокоагулянтных цитокинов, хронического воспаления, повреждения и дисфункции эндотелия [31].

При сравнении лабораторных параметров как среди пациентов с классом А, так и среди пациентов с классами В/С уровень НЛИ в нашем исследовании был выше в группе с ТВВ, а концентрация нейтрофилов вошла в предиктивную модель ТВВ для ЦП класса А. Учитывая, что пациенты в группах случая и контроля статистически значимо отличались по степени портальной гипертензии, можно предположить, что НЛИ также ассоциирован со степенью портальной гипертензии. Повышение уровня НЛИ у пациентов с ТВВ может отражать наличие у них фенотипа системного воспаления низкой интенсивности (low-grade systemic inflammatory phenotype) [38], которое реализуется в том числе за счет повышения концентрации бактериальных эндотоксинов (ЛПС) в ВВ, что способствует тромбообразованию [39].

Учитывая обнаруженную в ряде исследований ассоциацию ТВВ с повышенным уровнем системных воспалительных маркеров, в качестве доступных в клинической практике индексов предложены НЛИ, ТЛИ, ИСВ и моноцитарно-лимфоцитарный. В некоторых работах установлена положительная корреляция уровня НЛИ с развитием декомпенсации ЦП [40, 41] и в отдельных исследованиях — связь всех индексов с развитием ТВВ [42]. В нашем исследовании по сравнению с контролем показаны повышенные значения НЛИ у пациентов с ТВВ во всех классах и повышенные значения ТЛИ и ИСВ в классах В/С.

Среди пациентов с ЦП классов В/С чаще, чем в контроле, встречались ИБС и ЖКБ. Исследований, оценивающих частоту этих заболеваний у пациентов с циррозом и ТВВ, найти не удалось. В метаанализе J. Li и соавт. [43] показано увеличение риска ТВВ в 3,6 раза при наличии гиперхолестеринемии у пациентов с ЦП, которая с большой осторожностью может предполагаться и как потенциальный фактор риска ИБС и ЖКБ в нашем исследовании (уровень холестерина мы не включали в анализ из-за наличия большого количества пропущенных значений).

В то же время хорошо известно, что у пациентов с ЦП частота ЖКБ в 2–4 раза выше, чем в популяции: в нашем исследовании частота ЖКБ составила 43 %, что согласуется с данными других исследований [44]. Увеличение заболеваемости ЖКБ при циррозе связывается с несколькими механизмами, одним из которых выступает сама портальная

гипертензия [45], которая была наиболее выраженной у пациентов с ТВВ. Поэтому мы рассматриваем различия по частоте ЖКБ в классах В/С между пациентами с ТВВ и контролем как следствие тяжести ЦП и портальной гипертензии, а не в качестве самостоятельного фактора риска ТВВ.

В двух исследованиях, опубликованных в 2022 г. (метаанализ и одна из самых больших ретроспективных когорт), показано увеличение риска развития ТВВ у пациентов с СД в 1,7–1,8 раза, что связывается с хроническим воспалением, способствующим системной эндотелиальной дисфункции и гиперкоагуляции [30, 43]. В нашем исследовании не установлено значимых различий по частоте СД между случаями и контролем, хотя отмечалась тенденция к более высокой частоте у пациентов с ТВВ классов В/С.

К ограничениям исследования относится относительно небольшое количество наблюдений, ретроспективный дизайн, включение только стационарных пациентов. Мы минимизировали риск систематических ошибок за счет тщательного анализа первичной медицинской документации, проведения стратифицированной рандомизации с учетом демографических признаков и этиологии ЦП, включения признаков, имевших не более 5 % пропущенных значений, замены пропущенных значений средним в подгруппах с учетом возраста и этиологии заболевания печени, разделении выборок на обучающую и тестовую для оценки качества модели.

В качестве направлений для дальнейших исследований можно рассматривать проведение проспективных исследований для детального изучения фенотипа системного воспаления низкой интенсивности как фактора риска ТВВ, его связь с бактериальной транслокацией и другими осложнениями ЦП.

Заключение

Частота ТВВ увеличивается от класса А Child–Pugh к классам В/С в 2,5 раза. Независимо от класса ЦП по Child–Pugh при выявлении тяжелой портальной гипертензии: анамнеза кровотечений / вмешательств на ВРВ, наличии асцита, большого диаметра ВВ и длинника селезенки необходимо исключать ТВВ. Обнаружение ТВВ у пациента с ЦП требует в первую очередь исключения ГЦР, при наличии показаний, других злокачественных новообразований и МПЗ. Рутинные параметры оценки системы гемостаза неприменимы для оценки риска ТВВ у пациентов с ЦП.

Литература / References

- Hernández-Gea V., De Gottardi A., Leebeek F.W.G., Rautou P.E., Salem R., Garcia-Pagan J.C. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol.* 2019;71(1):175–99. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.015
- Xian J., Tang Y., Shao H., Wang X., Zhang M., Xing T. Effect of portal vein thrombosis on the prognosis of patients with cirrhosis without a liver transplant: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(16):e25439. DOI: 10.1097/MD.00000000000025439
- Pan J., Wang L., Gao F., An Y., Yin Y., Guo X., et al. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;104:21–32. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.032
- Tsoris A, Marlar CA. Use of the Child Pugh score in liver disease. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
- Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Ulyanova K.A., Rogacheva S.I., Volkova A.S., Dekhanov A.S., et al. Risk factors associated with portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A case-control study. *Therapeutic Archive.* 2019;91(2):73–81. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000153
- 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
- Rudler M., Weiss N., Bouzbib C., Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2021;25(2):393–417. DOI: 10.1016/j.cld.2021.01.008
- Molinari M., Fernandez-Carrillo C., Dai D., Dana J., Clemente-Sanchez A., Dharmayan S., et al. Portal vein thrombosis and renal dysfunction: a national comparative study of liver transplant recipients for NAFLD versus alcoholic cirrhosis. *Transpl Int.* 2021;34(6):110522. DOI: 10.1111/tri.13873
- Turon F., Driever E.G., Baiges A., Cerda E., Garcia-Criado A., Gilabert R., et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: a prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J Hepatol.* 2021;75(6):1367–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.07.020
- Nery F., Chevrete S., Condat B., de Raucourt E., Boudaoud L., Rautou P.E., et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015;61(2):660–7. DOI: 10.1002/hep.27546
- Ak C., Adali G., Sayar S., Agackiran A., Kulali F., Kahraman R., et al. Portal vein thrombosis risk factors in liver transplant candidates. *Hepatol Forum.* 2022;3(3):88–92. DOI: 10.14744/hf.2022.2022.0005
- Bagheri Lankarani K., Homayon K., Motevalli D., Heidari S.T., Alavian S.M., Malek-Hosseini S.A. Risk factors for portal vein thrombosis in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation in Shiraz, Iran. *Hepat Mon.* 2015;15(12):e26407. DOI: 10.5812/hepatmon.26407
- Abdel-Razik A., Mousa N., Elhelaly R., Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(5):585–92. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000325
- Maruyama H., Okugawa H., Takahashi M., Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):568–74. DOI: 10.1038/ajg.2012.452
- Dong G., Huang X.Q., Zhu Y.L., Ding H., Li F., Chen S.Y. Increased portal vein diameter is predictive of portal vein thrombosis development in patients with liver cirrhosis. *Ann Transl Med.* 2021;9(4):289. DOI: 10.21037/atm-20-4912
- Zocco M.A., Di Stasio E., De Cristofaro R., Novi M., Ainora M.E., Ponziani F., et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol.* 2009;51(4):682–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013
- Stine J.G., Wang J., Shah P.M., Argo C.K., Intagliata N., Uflacker A., et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study. *Liver Int.* 2018;38(1):94–101. DOI: 10.1111/liv.13500
- Luca A., Miraglia R., Caruso S., Milazzo M., Sapere C., Maruzzelli L., et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60(6):846–52. DOI: 10.1136/gut.2010.228023
- Lu Y., Qi X., He C., Wang Z., Yin Z., Niu J., et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2018;67(12):2156–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314634
- Shalaby S., Simioni P., Campello E., Spiezia L., Gavasso S., Bizzaro D., et al. Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1173–81. DOI: 10.1055/s-0040-1713169
- Praktiknjo M., Trebicka J., Carnevale R., Pastori D., Queck A., Ettorre E., et al. Von Willebrand and factor VIII portosystemic circulation gradient in cirrhosis: implications for portal vein thrombosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(2):e00123. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000123
- Violi F., Loffredo L., Pastori D. Anticoagulation in patients with advanced liver disease: an open issue. *Intern Emerg Med.* 2021;16(1):61–71. DOI: 10.1007/s11739-020-02526-6
- Carnevale R., Raparelli V., Nocella C., Bartimoccia S., Novo M., Severino A., et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67(5):950–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.002
- Walker G.E., Merlin S., Zanolini D., Vandoni A., Volpe A., Gaidano G., et al. Factor VIII as a potential player in cancer pathophysiology. *J Thromb Haemost.* 2022;20(3):648–60. DOI: 10.1111/jth.15611
- Queck A., Carnevale R., Uschner F.E., Schierwagen R., Klein S., Jansen C., et al. Role of portal venous platelet activation in patients with decompensated cirrhosis and TIPS. *Gut.* 2020;69(8):1535–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319044
- Violi F., Pignatelli P., Castellani V., Carnevale R., Cammisotto V. Gut dysbiosis, endotoxemia and clotting activation: a dangerous trio for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Blood Rev.* 2023;57:100998. DOI: 10.1016/j.blre.2022.100998
- Qi X., Chen H., Han G. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Med Sci.* 2013;346(1):38–44. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31826485fc
- Odriozola A., Puente A., Cuadrado A., Rivas C., Anton A., González F.J., et al. Portal vein thrombosis in the setting of cirrhosis: a comprehensive review. *J Clin Med.* 2022;11(21):6435. DOI: 10.3390/jcm11216435
- Hepatobiliary Disease Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai). *J Dig Dis.* 2021;22(4):176–86. DOI: 10.1111/1751-2980.12970
- Faccia M., Santopaolo F., Gasbarrini A., Pompili M., Zocco M.A., Ponziani F.R. Risk factors for portal vein thrombosis or venous thromboembolism in a large cohort of hospitalized cirrhotic patients. *Intern Emerg Med.* 2022;17(5):1327–34. DOI: 10.1007/s11739-022-02928-8
- Camerlo S., Ligato J., Rosati G., Carrà G., Russo I., De Gobbi M., et al. Shedding light on the patho-

- genesis of splanchnic vein thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2262. DOI: 10.3390/ijms24032262
32. Handa S., Gupta K., Sterpi M., Khan A., Hoskote A., Kasi A. Trends and In-Hospital outcomes of splanchnic vein thrombosis associated with gastrointestinal malignancies: a nationwide analysis. *Gastrointest Tumors.* 2021;8(2):71–80. DOI: 10.1159/000513368
 33. Kalaitzakis E., Gunnarsdottir S.A., Josefsson A., Björnsson E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):168–74. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.014
 34. Pinter M., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications for prognosis and management. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000042. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000042
 35. Zanetto A., Senzolo M., Vitale A., Cillo U., Radu C., Sartorello F., et al. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2017;49(4):440–5. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.019
 36. Zanetto A., Campello E., Spiezia L., Burra P., Simioni P., Russo F.P. Cancer-associated thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel).* 2018;10(11):450. DOI: 10.3390/cancers10110450
 37. Fortea J.I., Carrera I.G., Puente A., Cuadrado A., Huelin P., Tato C.A., et al. Portal thrombosis in cirrhosis: role of thrombophilic disorders. *J Clin Med.* 2020;9(9):2822. DOI: 10.3390/jcm9092822
 38. Albillos A., Martín-Mateos R., Van der Merwe S., West R., Jalan R., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(2):112–34. DOI: 10.1038/s41575-021-00520-7
 39. Nocella C., Carnevale R., Bartimoccia S., Novo M., Cangemi R., Pastori D., et al. Lipopolysaccharide as trigger of platelet aggregation via eicosanoid over-production. *Thromb Haemost.* 2017;117(8):1558–70. DOI: 10.1160/TH16-11-0857
 40. Sahani S., Das D. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and its Correlation with Child Turcotte Pugh (CTP) score in predicting severity of decompensated liver cirrhosis. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(4):11–12.
 41. Zhang W., Aryan M., Chen Z., Khan W., Thompson B., Kwenda E., et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhosis patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(4):435–42. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002295
 42. Xing Y., Tian Z., Jiang Y., Guan G., Niu Q., Sun X., et al. A practical nomogram based on systemic inflammatory markers for predicting portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Ann Med.* 2022;54(1):302–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2028893
 43. Li J., Wang Q., Yang M., Sun X. Metabolic disorders and risk of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(7):541–53. DOI: 10.5152/tjg.2022.211022
 44. Rai A.A., Nazeer A., Luck N.H. Frequency of gallstones and mean BMI in decompensated cirrhosis. *Pan Afr Med J.* 2018;30:123. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.123.12742
 45. Mallick B., Anand A.C. Gallstone disease in cirrhosis-pathogenesis and management. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):551–9. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.09.011

Сведения об авторах

Надинская Мария Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Кодзоева Хава Багаудиновна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kod_eva@bk.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
123182, Москва, Щукинская ул., д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Гуляева Ксения Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: xen59@mail.ru; 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Information about the authors

Maria Yu. Nadinskaia* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Khava B. Kodzoeva — postgraduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); internist, Department of Internal Medicine, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantation and Artificial Organs.
Contact information: kod_eva@bk.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Kseniya A. Gulyaeva — postgraduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: xen59@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Хэн Мария-Дорис Эмильевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: khen-mariya@mail.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>

Королева Диана Ивановна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: DNAKoroleva@mail.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>

Привалов Максим Александрович — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: makspr24@gmail.com;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

Текаева Амина Хусановна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aminatek@bk.ru
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9439-4737>

Федоров Владислав Романович — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: fedorov02vla@gmail.com;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0442-2061>

Прокофьев Сергей Геннадьевич — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prokofev_s_g@student.sechenov.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1151-7462>

Mariia-Doris E. Khen — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: khen-mariya@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>

Diana I. Koroleva — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: DNAKoroleva@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>

Maxim A. Privalov — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: makspr24@gmail.com;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

Amina Kh. Tekaeva — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: aminatek@bk.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9439-4737>

Vladislav R. Fedorov — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: fedorov02vla@gmail.com;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0442-2061>

Sergey G. Prokofev — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: prokofev_s_g@student.sechenov.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1151-7462>

Поступила: 08.12.2022 Принята: 01.02.2023 Опубликовано: 28.04.2023
Submitted: 08.12.2022 Accepted: 01.02.2023 Published: 28.04.2023



Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child – Pugh Classes Liver Cirrhosis

Maria Yu. Nadinskaia^{1,*}, Khava B. Kodzoeva^{1,2}, Kseniya A. Gulyaeva¹, Mariia-Doris E. Khen¹, Diana I. Koroleva¹, Maxim A. Privalov¹, Amina Kh. Tekaeva¹, Vladislav R. Fedorov¹, Sergey G. Prokofev¹

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

² V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the frequency of portal vein thrombosis (PVT) and build predictive models of the development of PVT for patients with liver cirrhosis (LC) of A and B/C classes by Child–Pugh.

Materials and methods. Research design is a case-control. The Case group included 130 patients with newly diagnosed PVT not caused by invasive hepatocellular carcinoma (HCC); 29 patients were assigned to class A, 101 patients were assigned to class B/C. From the database of cirrhotic patients without PVT 60 Controls for class A and 205 for B/C were selected using stratified randomization by sex, age and etiology of cirrhosis. The Mann–Whitney *U*-test and Pearson's chi-squared test were used to compare the groups. Odds ratios (OR) and 95 % confidence intervals (95 % CI) were calculated. Logistic regression models are constructed with the separation of the sample into training and test (0.7; 0.3). The operational characteristics of the models were calculated on the test sample; ROC analysis was carried out, the area under the ROC curve (AUC) was calculated.

Results. The overall frequency of PVT was 4.1 % (95 % CI 2.7–5.8 %) in class A and 10.4 % (95 % CI 8.5–12.5 %) class B/C. Patients with class A and B/C PVT differed from the corresponding controls by more severe portal hypertension: the frequency of bleeding / number of interventions on varices compared with the control were 41/45 % vs. 7/8 % ($p < 0.001$) for class A and 25.7/30.7 % vs. 16.1/16.1 % ($p < 0.05$) for class B/C, ascites frequency was 24 % vs. 8 % ($p < 0.05$) for class A and 89.1 % vs. 68.3 % ($p < 0.001$) for class B/C. The cutoff by the portal vein diameter was the same for both classes — 13.4 mm; the spleen length was similar and amounted 17.5 mm for class A, 17.1 mm for class B/C. Patients with PVT differed from the corresponding controls by neutrophil-to-lymphocyte ratio: class A 2.33 (1.82; 3.61) vs. 1.76 (1.37; 2.20), $p < 0.01$, class B/C 2.49 (1.93; 3.34) vs. 2.15 (1.49; 3.26), $p < 0.05$. Patients of class B/C had a higher incidence of newly diagnosed malignant tumors - 23.8% (primarily HCC that does not invade the portal vein), compared with control and cases of class A – 6.3 % and 3 % ($p < 0.05$), respectively. The best model for class A included variceal bleeding, ascites, portal vein diameter, absolute number of neutrophils, for class B — ascites, spleen length, portal vein diameter, malignant tumors / local factors; sensitivity, specificity, accuracy and AUC were 79.3 %, 90 %, 86.5 %, 0.897 and 73.3 %, 68.3 %, 69.9 %, 0.789, respectively.

Conclusion. Independently of the Child–Pugh class of LC, the main risk factor for PVT is severe portal hypertension.

Keywords: portal hypertension, portal vein diameter, spleen length, variceal bleeding, neutrophil-to-lymphocyte ratio, hepatocellular carcinoma, logistic regression, case-control

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

For citation: Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Gulyaeva K.A., Khen M.-D.E., Koroleva D.I., Privalov M.A. Tekaeva A.Kh., Fedorov V.R., Prokofev S.G. Risk Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients with Different Child–Pugh Classes Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):45–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59>

Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child–Pugh

М.Ю. Надинская^{1,*}, Х.Б. Кодзоева^{1,2}, К.А. Гуляева¹, М.-Д.Э. Хэн¹, Д.И. Королева¹, М.А. Привалов¹, А.Х. Текаева¹, В.Р. Федоров¹, С.Г. Прокофьев¹

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: оценить частоту тромбоза воротной вены (ТВВ) и построить предиктивные модели развития ТВВ для пациентов с циррозом печени (ЦП) классов А и В/С по Child–Pugh.

Материалы и методы. Дизайн исследования — «случай-контроль». В группу «случай» включены 130 пациентов с впервые выявленным ТВВ, не обусловленным инвазией гепатоцеллюлярным раком (ГЦР); к классу А отнесены 29, к классу В/С — 101 пациент. Из базы данных пациентов с ЦП без ТВВ с помощью стратифицированной рандомизации по полу, возрасту и этиологии отобраны для класса А — 60, для класса В/С — 205 контролей. Для сравнения групп применялся *U*-критерий Манна — Уитни, критерий хи-квадрат Пирсона. Вычислены отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Построены модели логистической регрессии с разделением выборки на обучающую и тестовую (0,7; 0,3). На тестовой выборке рассчитаны операционные характеристики моделей; проведен ROC-анализ, вычислена площадь под ROC-кривой — AUC.

Результаты. Общая частота ТВВ в классе А составила 4,1 % (95 % ДИ 2,7–5,8 %), классе В/С — 10,4 % (95 % ДИ 8,5–12,5 %). Пациенты с ТВВ классов А и В/С отличались от соответствующих контролей более выраженной портальной гипертензией: частота кровотечений / числа вмешательств на варикозно-расширенных венах (ВРВ) по сравнению с контролем для класса А составила 41/45 % vs. 7/8 % ($p < 0,001$), класса В/С — 25,7/30,7 % vs. 16,1/16,1 % ($p < 0,05$), частота асцита: класс А — 24 % vs. 8 % ($p < 0,05$), класс В/С — 89,1 % vs. 68,3 % ($p < 0,001$). Точка разделения по диаметру воротной вены была одинаковой для обоих классов — 13,4 мм; по длине селезенки была сходной и составила для класса А — 17,5 мм, для В/С — 17,1 мм. Пациенты с ТВВ отличались от соответствующих контролей по значению нейтрофильно-лимфоцитарного индекса: класс А — 2,33 (1,82; 3,61) vs. 1,76 (1,37; 2,20), $p < 0,01$, класс В/С — 2,49 (1,93; 3,34) vs. 2,15 (1,49; 3,26), $p < 0,05$. В классе В/С наблюдалась более высокая частота впервые выявленных злокачественных опухолей — 23,8 % (прежде всего ГЦР, не инвазирующего воротную вену), по сравнению с контролем и случаями класса А — 6,3 % и 3 % ($p < 0,05$) соответственно. Лучшая модель для класса А включала кровотечения из ВРВ, асцит, диаметр воротной вены, абсолютное число нейтрофилов, для класса В: асцит, длина селезенки, диаметр воротной вены, злокачественные опухоли / локальные факторы; чувствительность, специфичность, точность и AUC составили: 79,3 %, 90 %, 86,5 %, 0,897 и 73,3 %, 68,3 %, 69,9 %, 0,789 соответственно.

Выводы. Независимо от класса ЦП по Child–Pugh основным фактором риска ТВВ является тяжелая портальная гипертензия.

Ключевые слова: портальная гипертензия, диаметр воротной вены, длина селезенки, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, гепатоцеллюлярный рак, логистическая регрессия, случай-контроль

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.-Д.Э., Королева Д.И., Привалов М.А., Текаева А.Х., Федоров В.Р., Прокофьев С.Г. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child–Pugh. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):45–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59>

Introduction

Portal vein thrombosis (PVT) is a very rare type of venous thrombosis in the general population. The incidence of PVT is 2.5 per 100,000 people per year, and it accounts for less than 1 % of all thromboembolic complications [1]. However, PVT is a common and predictable disease, as well as an unfavorable prognostic factor for patients with liver cirrhosis (LC) [2].

According to the latest large meta-analysis by J. Pan et al., the prevalence of PVT among cirrhotic patients is 13.92 %, and the incidence is 10.42 %. Overall, the prevalence and incidence of PVT directly correlate with the severity of liver disease by the Child–Pugh score, significantly increasing from class A to classes B/C, moreover, membership to classes is considered a key risk factor of PVT [3].

The Child–Pugh (Child–Pugh–Turcotte) scoring system includes two clinical signs such as ascites, hepatic encephalopathy (HE) and three laboratory parameters such as albumin, total bilirubin, prothrombin) [4]. The combination of these parameters makes it possible to simultaneously assess the liver function (albumin production and detoxification) and portal

hypertension, making this simple scoring system indispensable for predicting complications of LC.

From all parameters in the Child–Pugh system ascites is highlighted as a significant risk factor of PVT, and among other risk factors not included in Child–Pugh, the following are considered: high levels of D-dimer, the use of beta-blockers, thrombocytopenia, reduced blood flow velocity in the portal vein (PV), and the presence of esophageal / gastric varices with the threat of bleeding [3].

The progression of liver disease and a patient's transition from class A to classes B and C result from deterioration in the liver functions and/or an increase in portal hypertension. We couldn't find studies examining which of these factors has more significant impact on the frequency of PVT development in different Child–Pugh classes. The question of additional risk factors that affect the frequency of PVT at different Child–Pugh classes also remains unresolved.

The aim of our study is to evaluate the prevalence of PVT and build predictive models of the development of PVT for cirrhotic patients with A and B/C classes by Child–Pugh.

Materials and methods

A retrospective case-control study was conducted, approved by the Local Ethics Committee of Sechenov University (11.11.2020, ref: 31–20).

An electronic database was used for this study from our previous research [5]. The database was corrected, supplemented, and includes information based on primary medical documentation of 1752 patients diagnosed with «liver cirrhosis» who were observed at the Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology, and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko from January 1, 2011 to December 31, 2021. The diagnosis of cirrhosis was established based on clinical, laboratory and instrumental examination, liver elastography, morphological study of the liver.

The inclusion and non-inclusion criteria for the study are presented in Figure 1.

Case and Control Selection

The Case group included patients with newly diagnosed PVT, in the presence of a thrombus of the PV trunk and / or lobar branches or cavernous transformation of the PV according to the ultrasound and contrast-enhanced computed tomography (CT) scans. Tumor invasion of the PV served as the exclusion criterion ($n = 21$). In total, 130 patients were included in the Case group, 65 men and 65 women, median age was 59 (50; 65) years.

At the next stage, patients with PVT were divided into Child–Pugh classes. Class A included 29 patients, 5 men and 24 women, median age was 58 (46; 65). Cirrhosis developed as a result of hepatitis C virus infection in 14 patients, autoimmune hepatitis and / or primary biliary cholangitis in 7 patients, non-alcoholic fatty liver disease in 5 patients, and alcoholic liver disease in 3 patients. Class B/C included 101 patients, 60 men and 41 women, median age 59 (51; 65) years. In this group, alcohol abuse was the most frequent etiological factor of cirrhosis and occurred in 44 (43.5 %) patients, in a third of them in combination with viral hepatitis C or B; LC also developed in the outcome of viral hepatitis C and/or B in 31 (30.7 %), in the outcome of non-alcoholic fatty liver disease in 13 (12.9 %) and in the same number of patients as a result of autoimmune hepatitis and/or primary biliary cholangitis.

Patients without signs of PVT ($n = 1557$) were included in the control database, from which 60 patients with class A and 205 with class B/C were selected using stratified randomization by sex, age, etiology, and a case-to-control ratio was 1:2 (Figure 1).

Assessed risk factors

According to the primary medical documentation, we analyzed the features of the onset, duration and severity of portal hypertension including presence and size of varices, ascites, HE, frequency of variceal bleeding, presence and frequency of interventions

on varices (endoscopic ligation, sclerotherapy, gastric devascularization procedure, surgical shunt), PV diameter, and spleen length by ultrasound.

The study also considered comorbidities such as coronary heart disease (CHD), diabetes mellitus (DM), and gallstone disease (GD).

The grade of ascites was determined according to the international recommendations [6]. All patients with grade 3 ascites had a serum-ascites albumin gradient of ≥ 1.1 g/dL and ascitic fluid protein concentration of < 2.5 g/dL. HE was diagnosed and graded clinically according to West Haven criteria [7].

The following laboratory parameters were evaluated: count of red blood cells, white blood cells, neutrophils, lymphocytes, platelets, concentration of hemoglobin, total bilirubin, total protein, albumin, fibrinogen, international normalized ratio (INR). Inflammatory indices such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), and systemic inflammation index ($SII = \text{platelets} \times \text{neutrophils} / \text{lymphocytes}$) were calculated.

The study also considered local factors associated with PVT, including exacerbation of inflammatory bowel diseases (IBD), *Clostridium difficile* infection, blunt abdominal trauma, abdominal surgeries, splenectomy, acting for 3 months or less until the examination.

Any malignancies newly diagnosed at the time of examination or up to 12 months before the examination were also considered as a risk factor. The newly diagnosed hepatocellular carcinoma (HCC) without PV invasion was diagnosed by contrast-enhanced CT and / or magnetic resonance imaging.

Statistical analysis

Statistical analysis of the data was conducted. Continuous variables were included in the study; variables with less than 5 % missing data were imputed to the mean in subgroups according to age and etiology of liver disease.

The normality of the distribution was tested using the Kolmogorov-Smirnov and Shapiro–Wilk tests. Most of the studied quantitative variables was significantly different from the normal distribution and are presented as the median (Me) and interquartile range (as 25th and 75th percentiles; 25 %; 75 %). Qualitative data were expressed as counts and percentages.

Comparisons between groups were made by Mann-Whitney U -test; for qualitative variables, Pearson's chi-squared test and Fisher's exact test were used. Odds ratios (OR) and corresponding 95 % confidence intervals (95 % CI) were calculated. Using the ROC curve (receiver operating characteristic), the best cutoff points for quantitative predictors were selected.

Logistic regression models were built to determine the association between PVT and the studied features by step-by-step inclusion and exclusion of predictors and dividing the sample into training and test sets (0.7; 0.3). Sensitivity, specificity, and

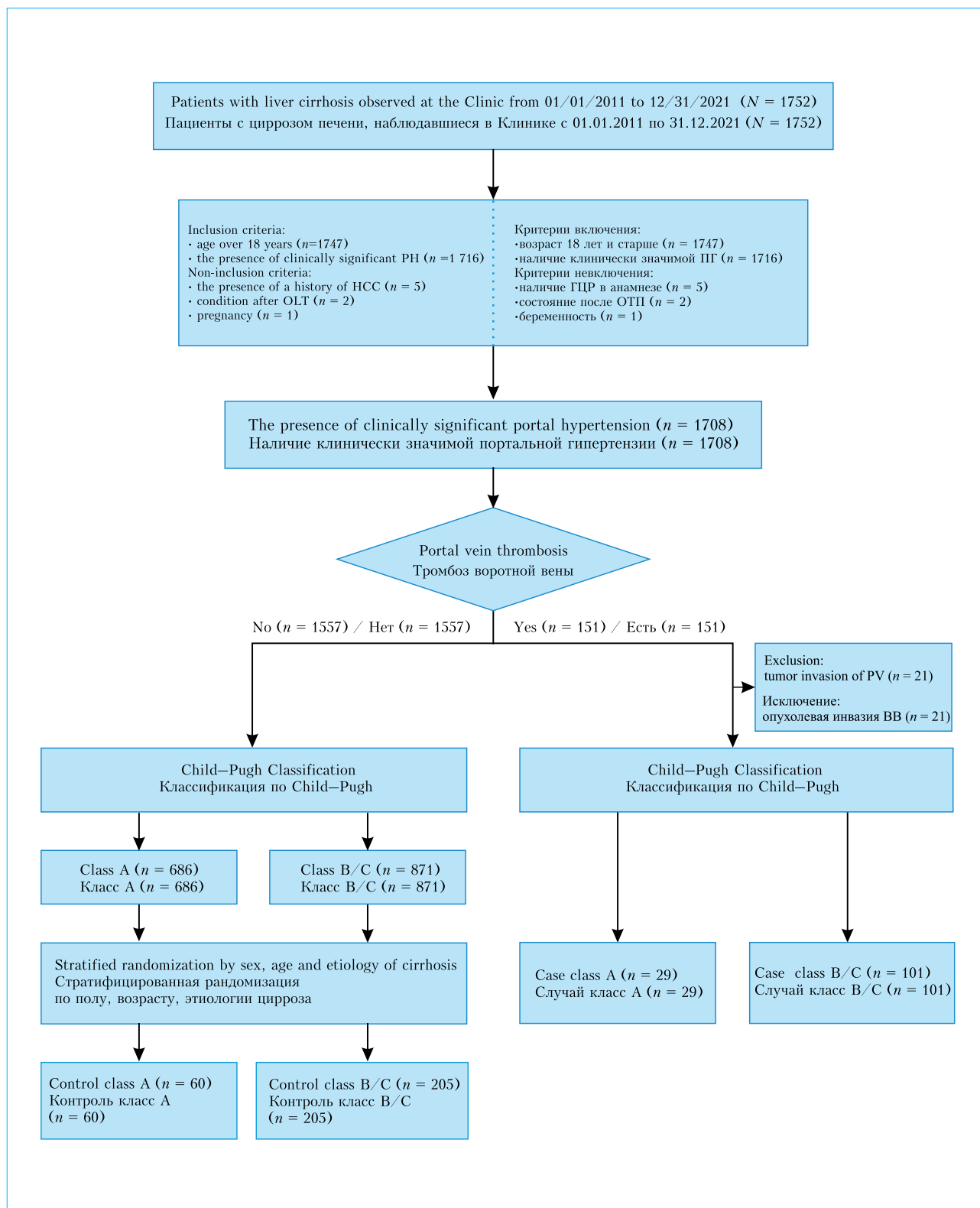


Fig. 1. Flowchart of patient inclusion in the study

Note: PH – portal hypertension, OLT – orthotopic liver transplantation, HCC – hepatocellular carcinoma, PV – portal vein.

Рис. 1. Поточковая диаграмма включения пациентов в исследование

Примечание: ПГ – портальная гипертензия, ОТП – ортотопическая трансплантация печени, ГЦР – гепатоцеллюлярный рак, ВВ – воротная вена.

accuracy were calculated on the test set. The models with the best quality indicators were selected, estimated by the area under the ROC curve – AUC (area under curve). The quality of the model was determined according to the expert scale for AUC values as excellent (0.9–1.0), very good (0.8–0.9), good (0.7–0.8), satisfactory (0.6–0.7), unsatisfactory (0.5–0.6).

The level of significance was set at $p < 0.05$. Statistical analysis of the data was performed using IBM SPSS v.23.0 (SPSS: An IBM Company, USA).

Results

The overall frequency of PVT was 7.7 % (95 % CI 6.5–9.1 %). Among patients with Child–Pugh class A, it was 4.1 % (95 % CI 2.7–5.8 %), and among those with class B/C, it was 10.4 % (95 % CI 8.5–12.5 %).

Child–Pugh class A

Portal hypertension

At the onset of clinically significant portal hypertension, variceal bleeding was observed three times more often in patients with PVT than in controls (21 % vs. 7 %, $p < 0.05$) (Table 1).

Patients with PVT had a statistically significant longer duration of portal hypertension, higher chances of variceal bleeding (OR 9.9; 95 % CI 2.8–34.7, $p < 0.001$) and intervention on varices (OR 11.4; 95 % CI 3.3–39.7, $p < 0.001$) compared to the control group.

At the time of the study, portal hypertension had statistically significant more pronounced manifestations in the PVT group, with a higher proportion of patients with ascites, larger PV diameter and spleen length than in the control group. The cutoff point for PV diameter was 13.4 mm and for spleen length was 17.5 cm; the sensitivity, specificity, and AUC were 66 %, 92 %, 0.788, and 71 %, 79 %, 0.759, respectively. There were no statistically significant differences in the frequency of overt HE between the groups; it was observed in a small proportion of patients in both groups (Table 1).

Comorbidities, local factors, malignant tumors

Among the concomitant diseases, GD was the most often observed and was diagnosed in 41 % of patients, CHD was diagnosed in approximately 30 % of patients, and DM was observed in one-fifth of patients in both groups. There were no significant differences in the frequency of these comorbidities between the groups (Table 1).

Local factors were identified in two patients in the PVT group (one had splenectomy and the other had a current exacerbation of IBD) and in three patients in the control group (all of them had IBD exacerbation), with no differences between the groups.

Newly diagnosed at the time of the study malignant tumors were identified in one patient in the case (HCC) and in three patients in the control group

(two had HCC and one had stomach cancer), statistically significant differences between the groups were not found (Table 1).

Laboratory parameters

No differences in platelet, red blood cell, and white blood cell counts were found between the groups. There was a trend towards a lower absolute lymphocyte count in the PVT group ($p = 0.078$, close to the level of statistical significance). Of the studied inflammation indices, only NLR showed statistically significant differences between the groups (Table 1).

There were no differences in the studied biochemical parameters and coagulation tests between the groups in terms of total protein, albumin, total bilirubin, INR, and fibrinogen.

Logistic Regression and ROC Analysis

The two logistic regression models had very good quality indicators for class A (Table 2). The first model consisted of a combination of two factors: PV diameter and a history of any intervention on varices. On the test set, the model sensitivity was 75.9 %, specificity was 91.7 %, accuracy was 86.5 %, and AUC was 0.849. The second model included four variables: ascites, variceal bleeding, PV diameter, and absolute neutrophil count. On the test set, this model sensitivity was 79.3 %, specificity was 90 %, accuracy was 86.5 %, and AUC was 0.897 (Fig. 2). The PV diameter, variceal bleeding, and interventions on varices had the highest Wald test and OR.

Child–Pugh Class B/C

Portal hypertension

Ascites and variceal bleeding at the onset of portal hypertension were observed in approximately the same number of patients in the case and control groups, the frequency of ascites was 66 %, bleeding was 11–18 % (Table 1).

The duration of portal hypertension was statistically significantly longer in the case group, and its course was more often complicated by variceal bleeding and interventions on varices (OR 2.3; 95 % CI 1.3–4.1; $p < 0.01$). Among them, as for Class A, the most common procedure was endoscopic ligation (OR 2.4; 95 % CI 1.4–4.4; $p < 0.01$).

At the time of the study, portal hypertension had statistically significant more pronounced manifestations in the PVT group, with a higher proportion of patients with ascites, larger PV diameter and spleen length than in the control group. The cutoff point for the PV diameter was 13.4 mm and for spleen length was 17.1 cm; sensitivity, specificity, and AUC were 64 %, 72 %, 0.711 and 50 %, 81 %, 0.659, respectively.

At the time of the study overt HE was diagnosed more often in patients with PVT, 47.5 % vs. 36.6 % in the control group ($p = 0.066$, close to the level of statistical significance) (Table 1).

Comorbidities, local factors, malignant tumors

In terms of the frequency of concomitant diseases, GD and CHD were statistically significantly more

Table 1. Main characteristics of class A and B/C patients in case and control groups

Таблица 1. Основные характеристики пациентов классов А и В/С в группах «Случай» и «Контроль»

Characteristics Переменная	Child–Pugh class A Класс А по Child–Pugh			Child–Pugh class B/C Классы В/С по Child–Pugh		
	Case «Случай» n = 29	Control «Контроль» n = 60	p-value Значение p	Case «Случай» n = 101	Control «Контроль» n = 205	p-value Значение p
<i>Onset of portal hypertension: Симптомы на момент дебюта портальной гипертензии:</i>						
Variceal bleeding Кровотечение из ВРВ	6 (21 %)	4 (7 %)	<0.05	18 (17.8 %)	23 (11.2 %)	n.s.
Ascites Асцит	7 (24 %)	21 (35 %)	n.s.	67 (66.3 %)a	134 (65.4 %)	n.s.
Duration of portal hypertension, months Длительность портальной гипертензии, мес.	33 (13; 49)	8 (1; 31)	<0.05	17 (3; 47)	9 (1; 30)	<0.05
<i>Severity of portal hypertension at the time of the study: Тяжесть портальной гипертензии на момент исследования:</i>						
Variceal bleeding Кровотечение из ВРВ	12 (41 %)	4 (7 %)	<0.001	26 (25.7 %)	33 (16.1 %)	<0.05
EVL ЭЛ ВРВ	13 (45 %)	4 (7 %)	<0.001	29 (28.7 %)	29 (14.1 %)	<0.01
Any interventions on varices Любые вмешательства по поводу ВРВ	13 (45 %)	5 (8 %)	<0.001	31 (30.7 %)	33 (16.1 %)	<0.01
Ascites Асцит	7 (24 %)	5 (8 %)	<0.05	90 (89.1 %)a	140 (68.3 %)	<0.001
Hepatic encephalopathy Печеночная энцефалопатия	2 (7 %)	1 (2 %)	n.s.	48 (47.5 %)a	75 (36.6 %)	0.066
Portal vein diameter, mm Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм	14.5 (12; 15.5)	12 (11; 13)	<0.001	13.8 (13.1; 16.2)	12.5 (11.3; 13.6)	<0.001
Spleen length, cm Селезенка, длинна по УЗИ, см	17.6 (15.7; 20.7)	14.8 (13; 15.9)	<0.001	17.3 (14.7; 18.9)	14.9 (13.6; 16.4)	<0.001
<i>Comorbidities: Сопутствующие заболевания:</i>						
DM СД	6 (21 %)	12 (20 %)	n.s.	31 (30.7 %)	45 (21.9 %)	n.s.
CHD ИБС	8 (28 %)	19 (32 %)	n.s.	42 (41.6 %)	58 (28.3 %)	<0.05
GD ЖКБ	12 (41 %)	25 (42 %)	n.s.	54 (53.5 %)	78 (38 %)	<0.05
Local factors Локальные факторы	2 (7 %)	3 (5 %)	n.s.	12 (11.9 %)	7 (3.4 %)	<0.01
Malignant tumors Злокачественные опухоли	1 (3 %)	3 (5 %)	n.s.	24 (23.8 %)a	13 (6.3 %)	<0.001
<i>Laboratory parameters: Лабораторные параметры:</i>						
Red blood cells, $\times 10^{12}/L$ Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4.1 (3.76; 4.38)	4.1 (3.72; 4.43)	n.s.	3.66 (3.3; 4.13)a	3.7 (3.21; 4.1)	n.s.
Hemoglobin, g/L Гемоглобин, г/л	121 (104; 129)	127.5 (111.3; 136.4)	n.s.	116 (97; 130)	119 (103.9; 132)	n.s.
Platelets, $\times 10^9/L$ Тромбоциты, $\times 10^9/л$	83 (55; 129)	95 (69; 136)	n.s.	95 (64; 136)	84 (58; 131)	n.s.

White blood cells, $\times 10^9/L$ Лейкоциты, $\times 10^9/L$	4.1 (3.2; 5.2)	3.85 (2.85; 5.43)	n.s.	4.1 (2.9; 6)	4.3 (3.1; 6.3)	n.s.
Neutrophils, $\times 10^9/L$ Нейтрофилы, $\times 10^9/L$	2.57 (1.83; 3.3)	2.14 (1.58; 2.92)	n.s.	2.33 (1.72; 3.65)	2.6 (1.74; 3.86)	n.s.
Lymphocytes, $\times 10^9/L$ Лимфоциты, $\times 10^9/L$	0.99 (0.64; 1.48)	1.25 (0.83; 1.76)	0.078	0.98 (0.64; 1.42)	1.19 (0.84; 1.79)	<0.001
NLR НЛИ	2.33 (1.82; 3.61)	1.76 (1.37; 2.2)	<0.01	2.49 (1.93; 3.34)	2.15 (1.49; 3.26)	<0.05
PLR ТЛИ	93 (70;108)	76 (57; 105)	n.s.	96 (68; 141)	74 (53;101)	<0.001
SII ИСВ	218 (165; 287)	172 (101;267)	n.s.	231 (137; 396)	179 (112; 354)	<0.05
Total protein, g/L Общий белок, г/л	70 (68.2; 74.8)	72.9 (68; 80)	n.s.	68 (62.9; 75)	69 (64; 74.8)	n.s.
Albumin, g/L Альбумин, г/л	37 (34.8; 40.1)	37 (34.3; 40.3)	n.s.	30 (26.2; 34.1) ^a	30.1 (26.1; 35.2)	n.s.
Total bilirubin, mg/dL Билирубин общий, мг/дл	1.2 (0.8; 1.5)	1.1 (0.8; 1.6)	n.s.	2.2 (1.4; 3.5) ^a	2.4 (1.5; 4.1)	n.s.
INR МНО	1.3 (1.17; 1.38)	1.13 (1.06; 1.20)	n.s.	1.28 (1.16; 1.49)	1.26 (1.16; 1.42)	n.s.
Fibrinogen, g/L	2.72 (2.13; 3.21)	2.87 (2.49; 3.28)	n.s.	2.4 (1.93; 3.04)	2.32 (1.89; 3.03)	n.s.

Note: the data is presented as counts and percentages, n (%), or as a median and interquartile range, Me (25th and 75th percentiles; 25 %; 75 %).

^a $p < 0.05$ in comparison of classes B/C and A.

n.s. — not significant, EVL — endoscopic variceal ligation, DM — diabetes mellitus, CHD — coronary heart disease, GD — gallstone disease, INR— international normalized ratio, NLR- neutrophil-to-lymphocyte ratio, PLR — platelet-to-lymphocyte ratio, SII — systemic inflammation index.

Примечание: данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и доли от общего числа, n (%) либо в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25-й, 75-й процентиля).

^a $p < 0.05$ при сравнении классов В/С и А.

n.s. — not significant, не значимо, ВРВ — варикозное расширение вен (пищевода/желудка), ЭЛ — эндоскопическое лигирование, УЗИ — ультразвуковое исследование, СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, МНО — международное нормализованное отношение, НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс, ИСВ — индекс системного воспаления.

Table 2. Variables in the logistic regression equations for Child–Pugh class A

Таблица 2. Переменные в уравнениях логистической регрессии для класса А по Child–Pugh

Variable Переменная	Coefficient B Коэффициент В	Odds ratio Отношение шансов	95 % confidence interval 95 % доверительный интервал	p-value Значение p	Wald test Вальд-тест
Model 1: <i>Модель 1:</i>					
Any interventions on varices Все вмешательства по поводу ВРВ	2.3	9.98	2.57–38.76	<0.001	11.03
Portal vein diameter, mm Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм	0.7	2.03	1.43–2.87	<0.001	15.7
Model 2: <i>Модель 2:</i>					
Ascites Асцит	2.5	12.12	1.58–92.93	0.016	5.77
Variceal bleeding Кровотечение из ВРВ	3.4	29.22	3.95–216.04	<0.001	10.9
Portal vein diameter, mm Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм	0.89	2.44	1.62–3.66	<0.001	18.46
Neutrophils, $\times 10^9/L$ Нейтрофилы, $\times 10^9/L$	0.9	2.45	1.19–5.04	0.015	5.93

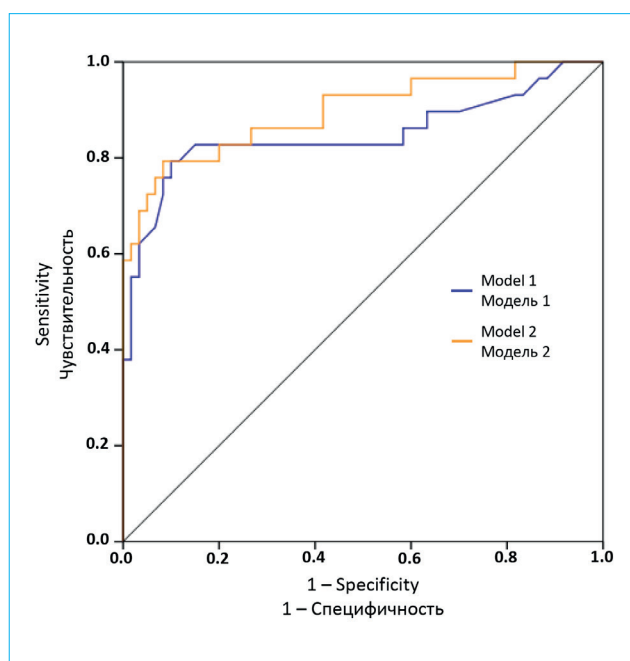


Fig. 2. ROC curves for Child–Pugh Class A

Рис. 2. ROC-кривые для класса А по Child–Pugh

common in the case group than in the control group, and DM also tended to a higher frequency in the case group ($p = 0.097$) (Table 2).

Local factors were diagnosed statistically significantly more often in the case group than in the control group (OR 3.8; 95 % CI 1.4–10.0; $p < 0.01$). Among them, abdominal surgeries, performed within 3 months before the diagnosis of PVT, predominated in the PVT group, and current exacerbation of IBD or *Clostridium difficile* infection predominated in the control group.

In 23.8 % of patients in the case group and 6.3 % in the control group, malignant tumors were newly diagnosed simultaneously with PVT (OR 4.6; 95 % CI 2.2–9.5; $p < 0.001$), HCC accounted for most of them (83–85 %) in both groups. Among the other tumors diagnosed simultaneously with PVT, colorectal cancer was diagnosed in one patient in the case group and one in the control group, breast cancer and uterine cancer were diagnosed in two patients in the case group. Prostate cancer was diagnosed two months before inclusion in the study in one patient in the control group.

The *JAK2 (V617F)* mutation was detected in one patient with PVT, splenomegaly, hypersplenism, and minimal degree of varices and very high spleen stiffness according to elastography, and on the basis of bone marrow examination, myeloproliferative disorder (MPD) such as masked polycythemia vera was newly diagnosed.

Laboratory parameters

No differences in red blood cell, platelet and white blood cell counts were found between the

groups. There was a lower level of lymphocytes and higher NLR, PLR and SII in the case group (Table 1).

As in patients with class A, there were no differences in the level of total protein, albumin, total bilirubin, INR, fibrinogen between the case and control groups of patients with class B/C.

Logistic regression and ROC analysis

Two predictive models with good quality indicators were selected for the B/C class (Table 3). Both models included three identical variables: PV diameter, spleen length, and presence of local factors/malignant tumors. The first model was supplemented with the variable "all interventions on varices". The model accuracy was 72.9 %, sensitivity was 74.3 %, specificity was 72.2 %, and AUC was 0.783.

In the second model, ascites was included as the fourth factor, and the sensitivity of the model was 73.3 %, specificity was 68.3 %, accuracy was 69.9 %, and AUC was 0.789 (Fig. 3). The local factors/malignant tumors and the PV diameter had the highest Wald test and OR in both models.

Comparison of Class A and B/C

When comparing the Child–Pugh scale parameters between Class A and B/C cases, statistically significant differences were predictably found in the frequency of ascites and HE, the concentration of albumin and total bilirubin. At the same time, INR did not differ between patients of classes A and B/C.

Among other parameters, significant differences were found in the level of red blood cells (lower in patients with Class B/C) and frequency of malignant tumors (higher in patients with Class B/C).

No differences were established between Class A and B/C in terms of the duration and severity of portal hypertension, frequency of comorbidities and local factors, white blood cells and platelets counts, systemic inflammation indices in patients with PVT.

Discussion

When assessing the prevalence of PVT among all patients in the presented study, it was 7.7 % (2011–2021), which is 1.5 % higher than in our previous study [5] covering 2006–2015 (no other similar studies in Russia could be found). This trend is consistent with the results of international studies demonstrating an increase in the frequency of PVT in recent years [8]. This may be due to several factors, including increased awareness of PVT and improved diagnostics, as well as an increase in the proportion of patients with non-alcoholic fatty liver disease.

The prevalence of non-malignant PVT among patients with Child–Pugh Class A in our study was estimated at 4.1 %, while in patients with Class B/C it was 2.5 times higher and amounted to 10.4 %. These

Table 3. Variables in the logistic regression equation for Child–Pugh class B/C

Таблица 3. Переменные в уравнениях логистической регрессии для класса В/С по Child–Pugh

Variable Переменная	Coefficient B Коэффициент В	Odds ratio Отношение шансов	95 % confidence interval 95 % доверительный интервал	p-value Значение p	Вальд-тест Wald test
<i>Model 1:</i> <i>Модель 1:</i>					
Portal vein diameter, mm Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм	0.3	1.35	1.17–1.55	<0.001	16.9
Local factors / malignant tumors Локальные факторы / злокачественные опухоли	1.7	5.37	2.71–10.66	<0.001	23.1
Spleen length, cm Селезенка, длинник по УЗИ, см	0.1	1.15	1.03–1.28	0.012	6.36
Any interventions on varices Все вмешательства по поводу ВРВ	0.7	2.01	1.04–3.89	0.037	4.4
<i>Model 2:</i> <i>Модель 2:</i>					
Portal vein diameter, mm Воротная вена, диаметр по УЗИ, мм	0.3	1.33	1.15–1.54	<0.001	14.78
Local factors / malignant tumors Локальные факторы / злокачественные опухоли	1.5	4.42	2.25–8.70	<0.001	18.57
Spleen length, cm Селезенка, длинник по УЗИ, см	0.2	1.18	1.06–1.31	0.003	9.09
Ascites Асцит	0.9	2.49	1.18–5.24	0.017	5.74

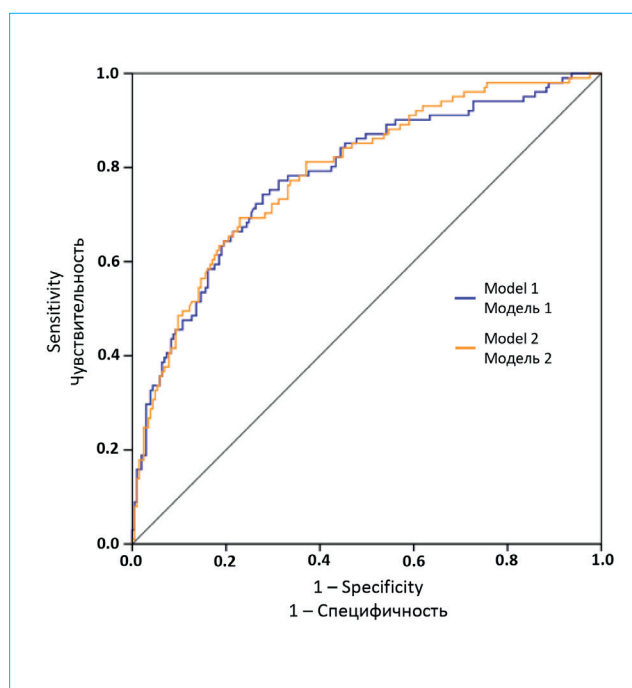


Fig. 3. ROC curves for Child–Pugh class B/C

Рис. 3. ROC-кривые для класса В/С по Child–Pugh

results are consistent with data from other studies, which have shown approximately a twofold increase in the frequency of PVT from Class A to Class B/C [3].

An increase in the frequency of PVT with a change in the Child–Pugh class from class A to B/C (or the development of decompensated cirrhosis) may be result from pathological mechanisms underlying the progression of LC and simultaneously constituting the Virchow's triad: portal hypertension and splanchnic vasodilation leading to decreased blood flow velocity in the PV, bacterial translocation causing endothelial damage, as well as an imbalance between physiological pro- and anticoagulants.

For all studied classes, the duration of portal hypertension in patients with PVT was statistically significantly longer than in control groups. This is consistent with prospective studies showing that the incidence of PVT increases with the duration of history of Child–Pugh class A/B LC: the frequency of PVT is 1.6–4.6 % by the end of the first year of follow-up, 6.0–8.2 % by the third year, 8.4–10.7 % by the fifth year [9, 10].

Both in class B/C and in class A, the course of portal hypertension in patients with PVT was more often complicated by variceal bleeding, recurrent bleeding, and interventions. Endoscopic ligation was the most frequent of them. These variables were shown as risk factors of PVT in retrospective studies of cirrhotic patients, who were on the waiting list for liver transplantation [11, 12]. During the multivariate analysis for Child–Pugh class A, one of the best logistic regression models included variceal bleeding (OR 29.22; 95 % CI 3.95–216.04), and another

included interventions on varices (OR 9.98; 95 % CI 2.57–38.76). These results suggest that the severity of portal hypertension is also a key risk factor of PVT for patients with compensated LC.

At the time of the study, portal hypertension had more pronounced manifestations in the PVT group for both class A and B/C, the proportion of patients with ascites, the PV diameter and the severity of splenomegaly were higher in the case group. Other studies have also shown that the PV diameter and large portosystemic collaterals are risk factors of PVT [13, 14]. In one of the studies, a cutoff point with predictive value for PVT of 12.5 mm was proposed for the PV diameter in patients with class A/B (AUC 0.88) [15]. In our study, the cutoff point was 13.4 mm for both class A and B/C (AUC 0.788 and 0.711, respectively).

The increase of PV diameter is an indirect indicator of a decrease in blood flow velocity in cirrhotic patients. In a prospective study by M.A. Zocco et al. [16] observed patients with cirrhosis for one year and proposed a linear velocity of blood flow in the PV of 15 cm/s as a threshold value for the risk of developing PVT. Subsequent studies have yielded conflicting data, with some confirming this value [9, 17] and others not [10]. F. Nery et al. [10] also note limitations of the reproducibility of PV blood flow velocity measurements depending on the equipment and operator. It is likely that the actual decrease in blood flow velocity in a specific patient is a more significant risk factor of PVT than the determination of threshold values. Indirect confirmation of this is the effectiveness of increasing portal blood flow velocity in restoring the patency of thrombosed PV and reducing the number of variceal recurrences after intrahepatic portosystemic shunt procedures [18, 19].

Recent studies have shown that patients with LC have higher concentrations of endotoxins (lipopolysaccharides (LPS)) and endothelial microparticles in the portal circulation compared to the systemic circulation, indicating predominantly endothelial damage in the PV [20]. At the same time, elevated concentrations of von Willebrand factor and factor VIII were detected in the PV, which were directly correlated with LPS levels [21].

Circulation of endotoxins in the blood increases the risk of thrombosis due to several factors. On the one hand, endotoxins activate tissue factor, triggering the extrinsic pathway of blood coagulation, resulting in increased levels of thrombin in the portal and systemic circulation [22]. On the other hand, endotoxins increase the NO production, worsening splanchnic vasodilation and further decreasing PV blood flow velocity [22]. Finally, endotoxins affect the endothelial cells of liver sinusoids, leading to increased synthesis of factor VIII and von Willebrand factor, decreased thrombomodulin activity and contributing to the platelet activation [23, 24].

In our study, no differences were found between the case and control groups in terms of platelet

count, INR, and fibrinogen levels for patients with cirrhosis class A, as well as B/C. Previous studies have also not found a link between these parameters and the development of PVT, which does not allow them to be used in real clinical practice as prognostic markers of PVT [3].

When considering portal hypertension as a key mechanism for the development of PVT in cirrhotic patients, it is important to note that a decrease in its degree and an increase in blood flow velocity, especially after transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure, is not accompanied by PV recanalization in one-third of patients [19]. This may be due to the preservation of prothrombotic factors: an imbalance between pro- and anticoagulants and platelet activation even with reduced numbers. One of the reasons for platelet activation can be inflammation associated with LPS, the concentration of which is increased in PV during portal hypertension and bacterial translocation [25]. Recent data have shown that low-grade systemic inflammation, endotoxemia caused by changes in the gut microbiome and increased intestinal permeability in LC, may be associated with PVT through different mechanisms such as increased NO synthesis and decreased portal blood flow, increased secretion of factor VIII, von Willebrand factor, tissue factor, neutrophil extracellular traps, eicosanoids, and increased activity of the coagulation system [26].

The assessment of inherited and acquired thrombophilias was not performed in our study. According to the results of the meta-analysis by X. Qi et al. [27], the link between the deficiency of natural anticoagulants synthesized in the liver (proteins C and S, antithrombin) and the development of PVT in cirrhotic patients has not been established. The question of the role of inherited thrombophilias (prothrombin *G20210A* gene mutation and factor V Leiden mutations) in the development of PVT in patients with LC remains controversial. Although several meta-analyses have shown an association between these thrombophilias and the risk of PVT in cirrhotic patients, all of these meta-analyses had biased results due to the quality of the included studies [28]. Currently, there are no recommendations on the need to screen all patients with cirrhosis and PVT for inherited thrombophilias [29].

Local factors (primarily abdominal surgeries) were more frequently detected in patients with Class B/C and PVT than in controls (OR 3.8; 95 % CI 1.4–10.0; $p < 0.01$). Major studies separately evaluating these factors in PVT patients could not be found in the literature. In a large retrospective cohort study, abdominal surgeries and invasive procedures including endoscopic ligation and sclerotherapy were found to be independent predictors of PVT in hospitalized patients with LC (OR 2.03; 95 % CI 1.56–2.64, $p < 0.0001$) [30].

Besides cirrhosis, malignant tumors, mainly HCC, as well as other gastrointestinal cancer, are

considered significant risk factors for splanchnic vein thrombosis [31]. In the study by S. Handa et al. [32], the prevalence of gastrointestinal cancer among patients hospitalized for splanchnic vein thrombosis was 10 %, of which HCC was 5 %, pancreatic cancer was 2.9 %, and colorectal cancer was 1.6 %. The risk of developing new tumors in these locations is estimated to be twice as high in patients with LC as in the general population [33, 34].

In our study, malignant tumors diagnosed simultaneously with PVT were one of the significant risk factors for developing PVT in patients of class B/C (OR 4.6; 95 % CI 2.2–9.5; $p < 0.001$). Among all tumors, non-invasive HCC accounted for 83 %. In the study by A. Zanetto et al. [35], the frequency of PVT associated with HCC was 24.4 %, with half of these patients having Child–Pugh class A, allowing the authors to consider these patients similarly to class B/C, as a risk group for PVT. In our study, only one patient with HCC was diagnosed simultaneously with PVT in class A patients, and no differences were observed between cases and controls. In addition to PVT, three patients of class B/C were diagnosed with other malignant tumors such as colorectal cancer, breast cancer, and uterine cancer. The mechanism of cancer-associated thrombosis in HCC and other malignant tumors is associated with tissue factor production, thrombocytosis, systemic inflammation, increased extracellular microvesicles, and neutrophil extracellular traps [36].

It is well known that one of the most common risk factors for PVT in patients without cirrhosis is MPDs, which can be combined with cirrhosis. In our study, among all groups, only one patient with class B/C was diagnosed with MPD (masked polycythemia vera) simultaneously with PVT, thus, the frequency of MPDs was 0.7 %. Comparable data were obtained by J.I. Fortea et al. [37] when studying thrombophilic factors in patients with cirrhosis and PVT, the frequency of MPD was low and amounted to 1.3 % (1 out of 77 patients). It should be noted that hypersplenism and hemodilution, which occur in LC, make standard MPDs criteria inapplicable, mask the disease, and hinder diagnosis. Molecular diagnostic methods, such as *JAK2* (Janus kinase 2), *CALR* (calreticulin), and *MPL* (myeloproliferative leukemia virus oncogene) gene mutation analysis, can help in diagnosing MPDs. Despite the absence of erythrocytosis and/or thrombocytosis in patients with portal hypertension and hypersplenism, the development of MPD contributes to PVT through the prothrombotic phenotype of tumor blood cells, their secretion of procoagulant cytokines, chronic inflammation, and endothelial damage and dysfunction [31].

When comparing laboratory parameters among patients with class A and those with class B/C, the level of NLR was higher in the group with PVT, and the concentration of neutrophils was included in the predictive model of PVT for LC class A in

our study. Given that patients differed statistically significant in the degree of portal hypertension in the case and control groups, it can be assumed that NLR are also associated with the degree of portal hypertension. An increase in the level of NLR may reflect the presence of a low-grade systemic inflammatory phenotype in patients with PVT [38], which is realized, including through the concentration of bacterial endotoxins (LPS) in the PV, which contributes to thrombosis [39].

Considering the association of PVT with increased levels of systemic inflammatory markers, NLR, PLR, SII, and monocyte-to-lymphocyte ratio have been proposed as available clinical indices. Several studies have shown a positive correlation between the NLR level and the development of LC decompensation [40, 41], and in some studies, the association of all indices with the development of PVT [42] was established. In our study, compared to the control the association with PVT was demonstrated in class A and B/C for NLR and in classes B/C for PLR and SII.

Among cirrhotic patients with class B/C, CHD and GD were more common in case group than in the control. Studies assessing the frequency of these diseases in cirrhotic patients and PVT were not found. In the meta-analysis by J. Li et al. [43], an increased risk of PVT by 3.6 times was shown in the presence of hypercholesterolemia in patients with LC, which can be cautiously assumed as a potential risk factor for CHD and GD in our study (we did not include the cholesterol level in the analysis due to the large number of missing values).

At the same time, it is well known that the frequency of GD in cirrhotic patients is 2–4 times higher than in the population, and in our study, its frequency was 43 %, which is consistent with the data of other studies [44]. The increase in the incidence of GD in cirrhosis is associated with several mechanisms, one of which is portal hypertension [45], which was most pronounced in patients with PVT. Therefore, we consider the high frequency of GD in the group of patients with class B/C and PVT compared to the control group as a consequence of the severity of LC and portal hypertension, rather than as an independent risk factor for PVT.

Two studies published in 2022 (a meta-analysis and one of the largest retrospective cohorts) showed an increased risk of developing PVT in patients with DM by 1.7–1.8 times, which is associated with chronic inflammation, contributing to systemic endothelial dysfunction and hypercoagulability [30, 43]. In our study, there were no significant differences in the frequency of DM between cases and controls, although there was a tendency towards a higher frequency in patients with PVT and class B/C.

The limitations of the study include a relatively small number of observations, a retrospective design, and the inclusion of only hospitalized patients. We minimized the risk of systematic errors by carefully

analyzing primary medical documentation, conducting stratified randomization based on demographic characteristics and etiology of LC, including variables with less than 5 % missing data, replacing missing data with the mean in subgroups based on age and etiology of liver disease, and dividing the samples into training and test sets to evaluate the quality of the model.

As directions for further research, prospective studies could be considered to study the phenotype of low-grade systemic inflammation as a risk factor for PVT, its association with bacterial translocation, and other complications of LC.

References / Литература

- Hernández-Gea V., De Gottardi A., Leebeek F.W.G., Rautou P.E., Salem R., Garcia-Pagan J.C. Current knowledge in pathophysiology and management of Budd-Chiari syndrome and non-cirrhotic non-tumoral splanchnic vein thrombosis. *J Hepatol.* 2019;71(1):175–99. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.015
- Xian J., Tang Y., Shao H., Wang X., Zhang M., Xing T. Effect of portal vein thrombosis on the prognosis of patients with cirrhosis without a liver transplant: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(16):e25439. DOI: 10.1097/MD.00000000000025439
- Pan J., Wang L., Gao F., An Y., Yin Y., Guo X., et al. Epidemiology of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2022;104:21–32. DOI: 10.1016/j.ejim.2022.05.032
- Tsoris A, Marlar CA. Use of the Child Pugh score in liver disease. 2023 Mar 13. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 31194448. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/>
- Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Ulyanova K.A., Rogacheva S.I., Volkoza A.S., Dekhanov A.S., et al. Risk factors associated with portal vein thrombosis in liver cirrhosis: A case-control study. *Therapeutic Archive.* 2019;91(2):73–81. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000153
- 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
- Rudler M., Weiss N., Bouzbib C., Thabut D. Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy. *Clin Liver Dis.* 2021;25(2):393–417. DOI: 10.1016/j.cld.2021.01.008
- Molinari M., Fernandez-Carrillo C., Dai D., Dana J., Clemente-Sanchez A., Dharmayan S., et al. Portal vein thrombosis and renal dysfunction: a national comparative study of liver transplant recipients for NAFLD versus alcoholic cirrhosis. *Transpl Int.* 2021;34(6):110522. DOI: 10.1111/tri.13873
- Turon F., Driever E.G., Baiges A., Cerda E., García-Criado A., Gilabert R., et al. Predicting portal thrombosis in cirrhosis: a prospective study of clinical, ultrasonographic and hemostatic factors. *J Hepatol.* 2021;75(6):1367–76. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.07.020
- Nery F., Chevrete S., Condat B., de Raucourt E., Boudaoud L., Rautou P.E., et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015;61(2):660–7. DOI: 10.1002/hep.27546
- Ak C., Adali G., Sayar S., Agackiran A., Kulali F., Kahraman R., et al. Portal vein thrombosis risk factors in liver transplant candidates. *Hepatol Forum.* 2022;3(3):88–92. DOI: 10.14744/hf.2022.2022.0005
- Bagheri Lankarani K., Homayon K., Motevalli D., Heidari S.T., Alavian S.M., Malek-Hosseini S.A. Risk factors for portal vein thrombosis in patients with cirrhosis awaiting liver transplantation in Shiraz, Iran. *Hepat Mon.* 2015;15(12):e26407. DOI: 10.5812/hepatmon.26407
- Abdel-Razik A., Mousa N., Elhelaly R., Tawfik A. De-novo portal vein thrombosis in liver cirrhosis: risk factors and correlation with the Model for End-stage Liver Disease scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(5):585–92. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000325
- Maruyama H., Okugawa H., Takahashi M., Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(4):568–74. DOI: 10.1038/ajg.2012.452
- Dong G., Huang X.Q., Zhu Y.L., Ding H., Li F., Chen S.Y. Increased portal vein diameter is predictive of portal vein thrombosis development in patients with liver cirrhosis. *Ann Transl Med.* 2021;9(4):289. DOI: 10.21037/atm-20-4912
- Zocco M.A., Di Stasio E., De Cristofaro R., Novi M., Ainora M.E., Ponziani F., et al. Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development. *J Hepatol.* 2009;51(4):682–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013
- Stine J.G., Wang J., Shah P.M., Argo C.K., Intagliata N., Uflacker A., et al. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: a matched case-control study. *Liver Int.* 2018;38(1):94–101. DOI: 10.1111/liv.13500
- Luca A., Miraglia R., Caruso S., Milazzo M., Sapere C., Maruzzelli L., et al. Short- and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut.* 2011;60(6):846–52. DOI: 10.1136/gut.2010.228023
- Lo Y., Qi X., He C., Wang Z., Yin Z., Niu J., et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2018;67(12):2156–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314634
- Shalaby S., Simioni P., Campello E., Spiezia L., Gavasso S., Bizzaro D., et al. Endothelial damage of the portal vein is associated with heparin-like effect in advanced stages of cirrhosis. *Thromb Haemost.* 2020;120(8):1173–81. DOI: 10.1055/s-0040-1713169
- Praktiknjo M., Trebicka R., Carnevale R., Pastori D., Queck A., Ettorre E., et al. Von Willebrand and factor VIII portosystemic circulation gradient in cirrhosis: implications for portal vein thrombosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(2):e00123. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000123

Conclusion

The prevalence of PVT increases 2.5 times from Child–Pugh class A to B/C. Regardless of the LC class by Child–Pugh, in the presence of severe portal hypertension (history of variceal bleeding/interventions on varices, presence of ascites, large PV diameter and spleen length), it is necessary to exclude the PVT. The detection of PVT in a patient with LC requires primarily the exclusion of HCC, as well as, if indicated, other malignancies and MPD. Routine parameters for evaluating the hemostatic system are not applicable for assessing the risk of PVT in patients with cirrhosis.

22. Violi F., Loffredo L., Pastori D. Anticoagulation in patients with advanced liver disease: an open issue. *Intern Emerg Med.* 2021;16(1):61–71. DOI: 10.1007/s11739-020-02526-6
23. Carnevale R., Raparelli V., Nocella C., Bartimoccia S., Novo M., Severino A., et al. Gut-derived endotoxin stimulates factor VIII secretion from endothelial cells. Implications for hypercoagulability in cirrhosis. *J Hepatol.* 2017;67(5):950–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.07.002
24. Walker G.E., Merlin S., Zanolini D., Vandoni A., Volpe A., Gaidano G., et al. Factor VIII as a potential player in cancer pathophysiology. *J Thromb Haemost.* 2022;20(3):648–60. DOI: 10.1111/jth.15611
25. Queck A., Carnevale R., Uschner F.E., Schierwagen R., Klein S., Jansen C., et al. Role of portal venous platelet activation in patients with decompensated cirrhosis and TIPS. *Gut.* 2020;69(8):1535–6. DOI: 10.1136/gut-jnl-2019-319044
26. Violi F., Pignatelli P., Castellani V., Carnevale R., Cammisotto V. Gut dysbiosis, endotoxemia and clotting activation: a dangerous trio for portal vein thrombosis in cirrhosis. *Blood Rev.* 2023;57:100998. DOI: 10.1016/j.blre.2022.100998
27. Qi X., Chen H., Han G. Effect of antithrombin, protein C and protein S on portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a meta-analysis. *Am J Med Sci.* 2013;346(1):38–44. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31826485fc
28. Odrizola A., Puente Á., Cuadrado A., Rivas C., Anton Á., González F.J., et al. Portal vein thrombosis in the setting of cirrhosis: a comprehensive review. *J Clin Med.* 2022;11(21):6435. DOI: 10.3390/jcm11216435
29. Hepatobiliary Disease Study Group, Chinese Society of Gastroenterology, Chinese Medical Association. Consensus for management of portal vein thrombosis in liver cirrhosis (2020, Shanghai). *J Dig Dis.* 2021;22(4):176–86. DOI: 10.1111/1751-2980.12970
30. Faccia M., Santopaolo F., Gasbarrini A., Pompili M., Zocco M.A., Ponziani F.R. Risk factors for portal vein thrombosis or venous thromboembolism in a large cohort of hospitalized cirrhotic patients. *Intern Emerg Med.* 2022;17(5):1327–34. DOI: 10.1007/s11739-022-02928-8
31. Camerlo S., Ligato J., Rosati G., Carrà G., Russo I., De Gobbi M., et al. Shedding light on the pathogenesis of splanchnic vein thrombosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(3):2262. DOI: 10.3390/ijms24032262
32. Handa S., Gupta K., Sterpi M., Khan A., Hoskote A., Kasi A. Trends and In-Hospital outcomes of splanchnic vein thrombosis associated with gastrointestinal malignancies: a nationwide analysis. *Gastrointest Tumors.* 2021;8(2):71–80. DOI: 10.1159/000513368
33. Kalaitzakis E., Gunnarsdottir S.A., Josefsson A., Björns-son E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(2):168–74. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.014
34. Pinter M., Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Sieghart W. Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000042. DOI: 10.1136/esmoopen-2016-000042
35. Zanetto A., Senzolo M., Vitale A., Cillo U., Radu C., Sartorello F., et al. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Dig. Liver Dis.* 2017;49(4):440–5. DOI: 10.1016/j.dld.2016.12.019
36. Zanetto A., Campello E., Spiezia L., Burra P., Simi-oni P., Russo F.P. Cancer-associated thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel).* 2018;10(11):450. DOI: 10.3390/cancers10110450
37. Fortea J.I., Carrera I.G., Puente Á., Cuadrado A., Huelin P., Tato C.Á., et al. Portal thrombosis in cirrhosis: role of thrombophilic disorders. *J Clin Med.* 2020;9(9):2822. DOI: 10.3390/jcm9092822
38. Albillos A., Martín-Mateos R., Van der Merwe S., Wi-est R., Jalan R., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022;19(2):112–34. DOI: 10.1038/s41575-021-00520-7
39. Nocella C., Carnevale R., Bartimoccia S., Novo M., Cangemi R., Pastori D., et al. Lipopolysaccharide as trigger of platelet aggregation via eicosanoid over-production. *Thromb Haemost.* 2017;117(8):1558–70. DOI: 10.1160/TH16-11-0857
40. Sahani S., Das D. Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and its Correlation with Child Turcotte Pugh (CTP) score in predicting severity of decompensated liver cirrhosis. *J Assoc Physicians India.* 2022;70(4):11–12.
41. Zhang W., Aryan M., Chen Z., Khan W., Thompson B., Kwenda E., et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cirrhosis patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(4):435–42. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002295
42. Xing Y., Tian Z., Jiang Y., Guan G., Niu Q., Sun X., et al. A practical nomogram based on systemic inflammatory markers for predicting portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Ann Med.* 2022;54(1):302–9. DOI: 10.1080/07853890.2022.2028893
43. Li J., Wang Q., Yang M., Sun X. Metabolic disorders and risk of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Turk J Gastroenterol.* 2022;33(7):541–53. DOI: 10.5152/tjg.2022.211022
44. Rai A.A., Nazeer A., Luck N.H. Frequency of gallstones and mean BMI in decompensated cirrhosis. *Pan Afr Med J.* 2018;30:123. DOI: 10.11604/pamj.2018.30.123.12742
45. Mallick B., Anand A.C. Gallstone disease in cirrhosis-pathogenesis and management. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):551–9. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.09.011

Information about the authors

Maria Yu. Nadinskaia* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Khava B. Kodzoeva — postgraduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); internist, Department of Internal Medicine, V.I. Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs.
Contact information: kod_eva@bk.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
123182, Moscow, Schukinskaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Kseniya A. Gulyaeva — postgraduate student, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: xen59@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Mariia-Doris E. Khen — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: khen-mariya@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>

Diana I. Koroleva — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: DNAKoroleva@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>

Maxim A. Privalov — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: makspr24@gmail.com;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

Сведения об авторах

Надинская Мария Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Кодзоева Хава Багаудиновна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-терапевт терапевтического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kod_eva@bk.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
123182, Москва, Щукинская ул., д. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7510-6553>

Гуляева Ксения Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: xen59@mail.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Хэн Мария-Дорис Эмильевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: khen-mariya@mail.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-9275-2733>

Королева Диана Ивановна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: DNAKoroleva@mail.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9978-1518>

Привалов Максим Александрович — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: makspr24@gmail.com;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6836-4228>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Amina Kh. Tekaeva — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: aminetek@bk.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9439-4737>

Vladislav R. Fedorov — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: fedorov02vla@gmail.com;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0442-2061>

Sergey G. Prokofev — student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: prokofev_s_g@student.sechenov.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1151-7462>

Текаева Амина Хусаиновна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: aminetek@bk.ru
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-9439-4737>

Федоров Владислав Романович — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: fedorov02vla@gmail.com;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0442-2061>

Прокофьев Сергей Геннадьевич — студент Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: prokofev_s_g@student.sechenov.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1151-7462>

Submitted: 08.12.2022 Accepted: 01.02.2023 Published: 28.04.2023
Поступила: 08.12.2022 Принята: 01.02.2023 Опубликовано: 28.04.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-60-69>
УДК 616.33-002.44-022.7:615.281.9-061]:616.988-01:578.834.1



Применение N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии в период коронавирусной инфекции COVID-19

М.Р. Конорев*, Е.Н. Тышевич, Р.А. Павлюков

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования: оценка заболеваемости инфекцией COVID-19 после проведения трехкомпонентной эрадикационной терапии *H. pylori* на фоне приема N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида (ГМДП).

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Эрадикационную терапию прошли 208 пациентов (147 мужчин, 61 женщина; средний возраст — $48,1 \pm 14,5$ года) с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Диагностика *H. pylori* в слизистой оболочке желудка осуществлялась морфологическим методом и быстрым уреазным тестом до лечения и через 6–8 недель после окончания лечения и отмены всех лекарственных средств. Пациентов разделили на три группы согласно протоколам лечения: омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут (ОКА; $n = 103$); омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут + ГМДП 0,001 г/сут (ОКАЛ1; $n = 61$) или 0,01 г/сутки (ОКАЛ10; $n = 44$) в течение 10 дней. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР осуществлялось с апреля 2020 по апрель 2022 г. Полнота отслеживания составила 96,6 %.

Результаты. Частота эрадикации *H. pylori* в зависимости от назначенного лечения (ИТТ) и фактически полученного лечения (РР): ОКА — 79 % (95 % ДИ: 71–87) и 83 % (95 % ДИ: 75–91), ОКАЛ1 — 95 % (95 % ДИ: 88–100) и 97 % (95 % ДИ: 92–100), ОКАЛ10 — 96 % (95 % ДИ: 89–100) и 98 % (95 % ДИ: 93–100) соответственно. Частота нежелательных реакций в зависимости от ИТТ и РР: ОКА — 24 % (95 % ДИ: 16–33) и 26 % (95 % ДИ: 17–35); ОКАЛ1 — 2 % (95 % ДИ: 0,01–8) и 2 % (95 % ДИ: 0,01–8); ОКАЛ10 — 2 % (95 % ДИ: 0,01–7) и 2 % (95 % ДИ: 0,01–7). Заболеваемость инфекцией COVID-19 в зависимости от ИТТ и РР: ОКА — 9 % (95 % ДИ: 3–14) и 9 % (95 % ДИ: 3–15); ОКАЛ1 + ОКАЛ10 — 1 % (95 % ДИ: 0,003–1,9) и 1 % (95 % ДИ: 0,001–2,9) соответственно.

Выводы. У инфицированных *H. pylori* пациентов ГМДП (иммуномодулятор на основе *L. bulgaricus*) в дозе 1–10 мг/сут при проведении 10-дневной тройной эрадикационной терапии позволяет достоверно ($p < 0,05$) увеличить частоту эрадикации *H. pylori* и уменьшить частоту нежелательных реакций по сравнению с 10-дневным протоколом без адъювантной терапии ГМДП. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение заболеваемости инфекцией COVID-19 после проведения эрадикационной терапии *H. pylori* с приемом ГМДП.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язва, двенадцатиперстная кишка, тройная эрадикационная терапия, N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Конорев М.Р., Тышевич Е.Н., Павлюков Р.А. Применение N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии в период коронавирусной инфекции COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):60–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-60-69>

Application of N-Acetyl-Glucosaminil-N-Acetyl-Muramyl Dipeptide during Triple Component Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy in the Period of Coronavirus Infection COVID-19

Marat R. Konorev*, Elena N. Tyshevich, Roman A. Pavlyukov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Aim: evaluation of the incidence of COVID-19 infection after three-component *H. pylori* eradication therapy while taking N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide (GMDP).

Materials and methods. A prospective randomized comparative clinical study was carried out. The study included 208 patients (147 men, 61 women; mean age — 48.1 ± 14.5 years) with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) who underwent eradication therapy. *H. pylori* in the gastric mucosa was detected by a morphological method and a rapid urease test before treatment and 6–8 weeks after the end of treatment and the withdrawal of all drugs. Patients were divided into three groups according to treatment protocols: omeprazole 0.04 g/day, clarithromycin 1 g/day, amoxicillin 2 g/day (OCA; $n = 103$); omeprazole 0.04 g/day, clarithromycin 1 g/day, amoxicillin 2 g/day + GMDP 0.001 g/day (OCAL1; $n = 61$) or 0.01 g/day (OCAL10; $n = 44$) for 10 days. Detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR was carried out from April 2020 to April 2022. Tracking completeness was 96.6 %.

Results. The frequency of *H. pylori* eradication depending on “intention to treat” (ITT) and “per protocol” (PP): OCA — 79 % (95 % CI: 71–87) and 83 % (95 % CI: 75–91); OCAL1 — 95 % (95 % CI: 88–100) and 97 % (95 % CI: 92–100); OCAL10 — 96 % (95 % CI: 89–100) and 98 % (95 % CI: 93–100) respectively. The frequency of adverse reactions depending on ITT and PP: OCA — 24 % (95 % CI: 16–33) and 26 % (95 % CI: 17–35); OCAL1 — 2 % (95 % CI: 0.01–8) and 2 % (95 % CI: 0.01–8); OCAL10 — 2 % (95 % CI: 0.01–7) and 2 % (95 % CI: 0.01–7). The incidence of COVID-19 infection depending on ITT and PP: OCA — 9 % (95 % CI: 3–14) and 9 % (95 % CI: 3–15); OCAL1 + OCAL10 — 1 % (95 % CI: 0.003–1.9) and 1 % (95 % CI: 0.001–2.9), respectively.

Conclusions. In *H. pylori*-infected patients, GMDP (an immunomodulator based on *L. bulgaricus*) at a dose of 1–10 mg/day, during a 10-day triple eradication therapy, allows a significant ($p < 0.05$) increase in the frequency of *H. pylori* eradication and reduce the incidence of adverse reactions compared with a 10-day protocol without adjuvant therapy with GMDP. There was a significant ($p < 0.05$) decrease in the incidence of COVID-19 infection after *H. pylori* eradication therapy with GMDP.

Keywords: *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, triple eradication therapy, N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide, COVID-19

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

For citation: Konorev M.R., Tyshevich E.N., Pavlyukov R.A. Application of N-Acetyl-Glucosaminyl-N-Acetyl-Muramyl Dipeptide during Triple Component Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy in the Period of Coronavirus Infection COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):60–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-60-69>

Введение

Впервые выделив *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в 1982 г., В.В. Marshall и J.R. Warren [1] открыли новую эру в микробиологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Несмотря на тот факт, что спиральные микроорганизмы наблюдались в желудочном слое слизи неоднократно различными исследователями в XIX и XX веках, изоляция *H. pylori* в сочетании с повышенным интересом к патогенезу гастроудоденальных заболеваний, а также доступность изучения клинических образцов с помощью эндоскопической биопсии привели к важным прорывам в медицине. К сожалению, на протяжении последних 40 лет, прошедших после идентификации бактерии, *H. pylori* остается одной из самых распространенных хронических бактериальных инфекций у человека, сохраняя колонизацию на слизистой оболочке с желудочным эпителием у половины мирового населения [2–4].

Инфекция *H. pylori* связана с развитием разнообразной патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта начиная от *H. pylori*-индуцированного гастроудоденита и *H. pylori*-ассоциированной диспепсии и заканчивая гастроудоденальной язвой, MALT-лимфомой и раком желудка. Для профилактики и лечения данной патологии требуется соответствующая антихеликобактерная терапия [3, 5]. Эрадикация бактерий также необходима

для контроля осложнений и уменьшения числа рецидивов гастроудоденальной язвы, ассоциированной с инфекцией *H. pylori* [6]. Наличие естественной резистентности к некоторым антибиотикам у бактерии, а также появление первичной и вторичной резистентности к антибактериальным препаратам усложняют эрадикацию *H. pylori* и обуславливают поиск новых методов терапии. Это отражено в последних Международных рекомендациях по эрадикации *H. pylori*, в которых представлены не только схемы лечения первого ряда, но и различные другие схемы лечения, учитывая резистентные к кларитромицину штаммы *H. pylori* в регионах [3, 7, 8].

Меры, позволяющие повысить эффективность стандартной тройной терапии с учетом роста устойчивости *H. pylori* к антибактериальным препаратам, отражены в Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации 2018 г. Рекомендовано добавление к стандартной тройной терапии пробиотических штаммов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* [9].

Таким образом, для оптимизации стандартной тройной терапии исследуются различные подходы, в том числе и использование пробиотиков [3, 10, 11], что отражено в положениях Маастрихтского консенсуса VI. Конкретные штаммы следует выбирать только на основе доказанной клинической эффективности [8]. Некоторые пробиотики могут оказывать благотворное влияние на эрадикацию

H. pylori, в частности, пробиотические штаммы *Lactobacillus* снижают активность бактериальной уреазы, подвижность *H. pylori* и адгезию *H. pylori* к эпителиальным клеткам желудка [9].

Сформулировано представление о том, что значительную роль в механизме антимикробного действия пробиотиков играет иммуномодулирующий эффект [12]. Основными вопросами являются происхождение иммуномодулятора и его влияние на слизистую оболочку [13, 14]. Известно, что глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП, выделенный из клеточной стенки *L. bulgaricus*) модулирует иммунный ответ через рецепторы NOD2 и белок YB1 [15, 16] и эффективен в терапии аллергии [17, 18] и микробиоценоза [19]. Положительное влияние глюкозаминилмурамилдипептида 10 мг на элиминацию *H. pylori*, исследованное ранее [20, 21], коррелирует с другой дозировкой этого препарата — 1 мг. Данный факт можно объяснить компенсаторным действием ГМДП на недостающий сигнал к рецепторам врожденного иммунитета, связанный с потерей комменсальных микроорганизмов, при применении антибактериальных препаратов, что обеспечивает адекватный иммунный ответ.

Цель исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности эрадикации *H. pylori* при проведении стандартной 10-дневной тройной терапии на фоне приема N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида в дозах 1 и 10 мг в сутки с проспективной оценкой заболеваемости инфекцией COVID-19.

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все стадии исследования проведены в соответствии с законодательством. Данное исследование было одобрено Этическим комитетом Витебского государственного медицинского университета (Витебск, Беларусь) и проводилось в течение 2020–2022 гг. До начала исследования от всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Критерии включения: наличие язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ДПК), ассоциированной *H. pylori*. Критерии исключения: прием антибактериальных препаратов менее чем за месяц до начала эрадикационной терапии или ФЭГДС-исследования. На момент обследования у всех пациентов отсутствовала инфекция COVID-19 в анамнезе. Эрадикационная терапия была проведена 208 пациентам (147 мужчин, 61 женщина, средний возраст — $48,1 \pm 14,5$ года (среднее $\pm$ стандартное отклонение; 18–65 лет)) с язвенной болезнью двенадцатиперстной

кишки, ассоциированной с *H. pylori* (табл. 1). Пациенты были разделены рандомизированным методом случайных чисел (барабанная лотерея) на три группы согласно протоколам лечения. 1-я группа — омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут; длительность лечения — 10 дней (ОКА; $n = 103$). 2-я группа — омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут, ГМДП 0,001 г/сут; длительность лечения — 10 дней (ОКАЛ1; $n = 61$). 3-я группа — омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут, ГМДП 0,01 г/сут; длительность лечения — 10 дней (ОКАЛ10; $n = 44$).

Исследование завершил 201 пациент. Семь человек (3,4 %) были исключены из общей группы (5 человек — из группы ОКА, 1 человек — из группы ОКАЛ1 и 1 человек — из группы ОКАЛ10) в связи с отсутствием данных по диагностике *H. pylori* или прекращением приема лекарственных препаратов. Полнота отслеживания составила 96,6 %

Исследование слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки проводили по стандартным систематизациям и методикам [22, 23]. Для выявления участков желудочной метаплазии двенадцатиперстной кишки использовали дополнительную окраску гистологических срезов слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки альциановым синим (ШИК-реакция) (Serva) pH 1,0 и 2,5 [24].

Кишечная метаплазия и все клеточно-тканевые морфологические характеристики оценивались по визуально-аналоговой шкале [25–27] согласно гистологическому разделу Хьюстонской модификации Сиднейской классификации.

При гистологическом исследовании слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки учитывали стандартные показатели [24, 28]. Диагностику *H. pylori* проводили морфологическим методом (окраска по Романовскому — Гимзе; оценка по стандартной визуально-аналоговой шкале [29]) и быстрым уреазным тестом (стандартные тест-системы Jatrox®-H.p.-Test (Rohm Pharma, Германия); HELPI® и AMA RUT Pro® (ООО «АМА», Россия)) [30] до лечения и через 6–8 недель после окончания лечения и отмены всех лекарственных средств. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР осуществлялось с апреля 2020 по апрель 2022 г.

Для статистической обработки использовали сертифицированную программу «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., США) и *t*-критерий при нормальном распределении переменной. Если распределение переменной не было нормальным, использовали критерий Шапиро—Уилка. *U*-критерий Манна—Уитни использовали для оценки различий между двумя независимыми малыми выборками по уровню признака, измеренного количественно. Возраст пациента был представлен как среднее $\pm$

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patients' characteristics

Протоколы лечения Treatment protocols	Количество пациентов Number of patient	Пол Gender		Возраст, лет Age, years	Длительность заболевания, лет Duration of illness, years
		муж. Male	жен. Female		
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут	103	73	30	46,1 ± 14,8	8,3 ± 3,9
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day					
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,001 г/сут	61	43	18	47,2 ± 14,3	8,4 ± 3,6
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.001 g/day					
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,01 г/сут	44	31	13	55,2 ± 12,1	8,6 ± 2,7
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.01 g/day					
Всего Total	208	147	61	48,1 ± 14,5	8,5 ± 3,7

стандартное отклонение (SD). Уровни $p < 0,05$ считались значимыми [31].

Результаты исследования и их обсуждение

Гистологическая характеристика слизистой оболочки желудка и ДПК пациентов с язвенной болезнью ДПК представлена в таблице 2.

Лимфатические фолликулы слизистой оболочки фундального отдела желудка обнаружены у 28 (13,5 %; 95 % ДИ: 8,9–18,1) пациентов, кишечная метаплазия слизистой оболочки — у 17 (8,2 %; 95 % ДИ: 4,5–11,9) обследованных: слабой степени — у 5 (2,4 %; 95 % ДИ: 0,3–4,5), умеренной — у 4 (1,9 %; 95 % ДИ: 0,1–3,8) и выраженной — у 8 (3,9 %; 95 % ДИ: 1,2–6,4) пациентов.

Лимфатические фолликулы слизистой оболочки антрального отдела желудка обнаружены у 35 (16,8 %; 95 % ДИ: 11,7–21,9) пациентов, кишечная метаплазия слизистой оболочки — у 20 (9,6 %; 95 % ДИ: 5,6–13,6) обследованных: слабой степени — у 7 (3,4 %; 95 % ДИ: 0,9–5,9), умеренной — у 4 (1,9 %; 95 % ДИ: 0,1–3,8) и выраженной — у 9 (4,3 %; 95 % ДИ: 1,5–7,1) пациентов.

Желудочная метаплазия слизистой оболочки ДПК выявлена у 116 (55,8 %; 95 % ДИ: 49,1–62,5)

пациентов: желудочная метаплазия занимала менее 5 % площади слизистой оболочки ДПК в поле зрения микроскопа у 88 (42,3 %; 95 % ДИ: 35,6–49,0), 5–25 % — у 25 (12,0 %; 95 % ДИ: 7,6–16,4) и 25–50 % площади — у 3 (1,5 %; 95 % ДИ: 0,01–3,2) пациентов.

Результаты проспективного рандомизированного сравнительного клинического исследования представлены в таблице 3.

Частота эрадикации *H. pylori* в зависимости от назначенного лечения (ИТТ) и фактического полученного лечения (РР): ОКА — 78,6 % (95 % ДИ: 70,4–86,8) и 82,7 % (95 % ДИ: 75,1–90,5); ОКАЛ1 — 95,1 % (95 % ДИ: 87,5–100) и 96,7 % (95 % ДИ: 91,7–100); ОКАЛ10 — 95,5 % (95 % ДИ: 89,0–100) и 97,7 % (95 % ДИ: 93,0–100) соответственно. Частота нежелательных реакций в зависимости от назначенного лечения и фактического полученного лечения: ОКА — 24,3 % (95 % ДИ: 15,9–33,1) и 25,5 % (95 % ДИ: 16,8–34,8; тошнота; $n = 25$), прекратили лечение — 4,9 % (95 % ДИ: 0,7–9,5) и 5,1 % (95 % ДИ: 0,8–10,0; диарея; $n = 5$); ОКАЛ1 — 1,6 % (95 % ДИ: 0,01–7,7) и 1,7 % (95 % ДИ: 0,01–7,8; тошнота; $n = 1$), прекратили лечение — 0 %; ОКАЛ10 — 2,3 % (95 % ДИ: 0,01–6,8) и 2,3 % (95 % ДИ: 0,01–6,9; тошнота; $n = 1$), прекратили лечение — 0 %.

Таблица 2. Гистологическая характеристика слизистой оболочки желудка и ДПК пациентов с язвенной болезнью ДПК ($n = 208$)

Table 2. Histological characteristics of the mucous membrane of the stomach and duodenum in patients with duodenal ulcer ($n = 208$)

Морфологические изменения слизистой оболочки Morphological changes in mucous membrane	Фундальный отдел Fundal department			Антральный отдел Antrum			Луковица ДПК Bulb of duodenum		
	абс. n	%	95 % ДИ 95 % CI	абс. n	%	95 % ДИ 95 % CI	абс. n	%	95 % ДИ 95 % CI
Атрофия Atrophy	126	60,6	54,0–67,2	146	70,2	64,0–76,4	109	52,4	45,6–59,2
Воспаление Inflammation	208	100,0	—	208	100,0	—	208	100,0	—
Активность Activity	161	77,4	71,7–83,1	173	83,2	78,1–88,3	164	78,8	73,3–84,3

Таблица 3. Результаты проспективного рандомизированного сравнительного клинического исследования частоты эрадикации *H. pylori* и нежелательных реакций в зависимости от назначенного лечения и фактически полученного лечения

Table 3. Results of a prospective randomized comparative clinical study of frequency of *H. pylori* eradication and adverse reactions depending on “intention to treat” and “per protocol”

Протоколы лечения Treatment protocols	n	Эрадикация % (95 % ДИ) Eradication % (95 % CI)	Побочные реакции % (95 % ДИ) Adverse reactions % (95 % CI)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day	ИТТ — 103 PP — 98	ИТТ — 78,6 (70,4–86,8) PP — 82,7 (75,1–90,5)	ИТТ — 24,3 (15,9–33,1) PP — 25,5 (16,8–34,8) прекратили лечение: ИТТ — 4,9 (0,7–9,5) PP — 5,1 (0,8–10,0) ИТТ — 24,3 (15,9–33,1) PP — 25,5 (16,8–34,8) discontinued treatment: ИТТ — 4,9 (0,7–9,5) PP — 5,1 (0,8–10,0)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,001 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.001 g/day	ИТТ — 61 PP — 60	ИТТ — 95,1 (87,5–100) PP — 96,7 (91,7–100)	ИТТ — 1,6 (0,01–7,7) PP — 1,7 (0,01–7,8) прекратили лечение — 0 ИТТ — 1,6 (0,01–7,7) PP — 1,7 (0,01–7,8) discontinued treatment — 0
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,01 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.01 g/day	ИТТ — 44 PP — 43	ИТТ — 95,5 (89,0–100) PP — 97,7 (93,0–100)	ИТТ — 2,3 (0,01–6,8) PP — 2,3 (0,01–6,9) прекратили лечение — 0 ИТТ — 2,3 (0,01–6,8) PP — 2,3 (0,01–6,9) discontinued treatment — 0

Примечание: ИТТ — назначенное лечение; PP — фактическое полученное лечение.

Notes: n — number of patients; ИТТ — “intention to treat”; PP — “per protocol”; CI — confidence interval.

Стоимость схем лечения: ОКА — 3875 руб.; ОКАЛ1 — 4120 руб.; ОКАЛ10 — 5765 руб. По соотношению «затраты/эффективность» (CER) схема ОКАЛ1 более эффективна и наименее затратна по сравнению с другими схемами эрадикации (ОКА и ОКАЛ10).
Эффективность схем фактического полученного лечения (PP): ОКА — 82,7 %; ОКАЛ1 — 96,7 %; ОКАЛ10 — 97,7 %. Соотношение «затраты/эффективность» (CER): ОКА — 46,9 руб.;

Таблица 4. Выявление инфекции COVID-19 после проведения эрадикационной терапии на фоне приема N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида

Table 4. Detection of COVID-19 infection after eradication therapy while taking N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide

Протоколы лечения Treatment protocols	n	COVID-19 (PHK SARS-CoV-2+) % (95 % ДИ) COVID-19 (RNA SARS-CoV-2+) % (95 % CI)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day	ITT — 103 PP — 98	ITT — 8,74 (3,23–14,25) PP — 9,18 (3,40–14,96)
Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,001 или 0,01 г/сут Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.001 or 0.01 g/day	ITT — 105 PP — 103	ITT — 0,95 (0,003–1,90) PP — 0,97 (0,001–2,90)

Примечание: ИТТ — назначенное лечение; РР — фактическое полученное лечение.

Notes: n — number of patients; ИТТ — “intention to treat”; РР — “per protocol”; CI — confidence interval.

Результаты заболеваемости инфекцией COVID-19 после проведения эрадикационной терапии в зависимости от назначенного лечения и фактического полученного лечения представлены в таблице 4.

Заболеваемость инфекцией COVID-19 в зависимости от назначенного лечения и фактического полученного лечения: ОКА — 8,74 % (95 % ДИ: 3,23–14,25) и 9,18 % (95 % ДИ: 3,4–14,96; n = 9); ОКАЛ1 + ОКАЛ10 — 0,95 % (95 % ДИ: 0,003–1,90) и 0,97 % (95 % ДИ: 0,001–2,90; n = 1) соответственно.

Прием ГМДП 1 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактерного лечения достоверно повышал эрадикацию *H. pylori* на 16,5 % (по ИТТ) и 14,0 % (по РР; $\chi^2 = 5,41$; $p = 0,0200$ и $\chi^2 = 4,27$; $p = 0,0387$ соответственно), при достоверном снижении частоты нежелательных реакций на 22,7 % (по ИТТ) и 23,8 % (по РР; $\chi^2 = 14,71$; $p = 0,0001$ и $\chi^2 = 15,39$; $p = 0,0001$ соответственно) и полном завершении курса антихеликобактерной терапии всеми пациентами.

Прием ГМДП 10 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактерного лечения достоверно повышал эрадикацию *H. pylori* на 16,9 % (по ИТТ) и 15,0 % (по РР; $\chi^2 = 4,39$; $p = 0,0363$ и $\chi^2 = 4,00$; $p = 0,0455$ соответственно), при достоверном снижении частоты нежелательных реакций на 22,0 % (по ИТТ) и 23,2 % (по РР; $\chi^2 = 10,25$; $p = 0,0014$ и $\chi^2 = 10,68$; $p = 0,0011$ соответственно) и полном завершении курса антихеликобактерной терапии всеми пациентами.

Прием ГМДП 1 или 10 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактер-

ного лечения достоверно снижал заболеваемость инфекцией COVID-19 на 7,79 % (по ИТТ) и 8,21 % (по РР; $\chi^2 = 6,89$; $p = 0,0087$ и $\chi^2 = 7,16$; $p = 0,0074$ соответственно).

Выбор пациентов с локализацией язвы в луковице двенадцатиперстной кишки (дуоденальная язва) в качестве участников данного клинического исследования был основан на том, что при язвенной болезни ДПК луковичной локализации отмечается максимальная степень колонизации *H. pylori* слизистой оболочки желудка (99,0 %) [32] и участков желудочной метаплазии слизистой оболочки луковицы ДПК (87,8 %) [33].

Выбор стандартной тройной терапии в качестве терапии первой линии основан на данных мониторинга антимикробной резистентности респираторных патогенов (*Streptococcus*) к кларитромицину в многопрофильном медицинском стационаре с коечным фондом более 500 коек (Витебская областная клиническая больница, Республика Беларусь) согласно положениям Маастрихтского консенсуса VI [8]. Резистентность респираторных патогенов (*Streptococcus*) к кларитромицину за 2020–2022 гг. оказалась равной 12,3 % (низкая (<15 %) резистентность к кларитромицину).

Выбор десятидневной схемы лечения против четырнадцатидневной обусловлен увеличением в 2–3 раза количества побочных реакций двухнедельной схемы по сравнению с 7–10-дневными схемами на основании результатов предыдущих исследований [21]. Эффективность десятидневной стандартной тройной терапии *H. pylori* в Республике Беларусь, по данным других авторов [34], составила 90 %.

Выбор ГМДП в качестве иммуномодулятора при проведении 10-дневной трехкомпонентной эрадикационной терапии *H. pylori* соответствовал представлению об «идеальном» иммуномодуляторе и основывался на трех основных критериях, согласно данным современных научных исследований [35].

Первый критерий включает наличие N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида. Одной из причин неэффективности эрадикационной терапии является переход *H. pylori* в метаболически неактивные формы (коккоидную и U-форму), устойчивые к антибиотикам. Ранее было показано, что глюкозаминилмурамилдипептид способствует выходу микобактерий туберкулеза из покоящейся формы, что, по-видимому, и определяет эффективность терапии ГМДП [36]. Аналогичным образом ранее было показано, что активация NOD1- и NOD2-рецепторов способствует элиминации *H. pylori* [37, 38]. Активное вещество N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид (глюкозаминилмурамилдипептид, ГМДП), является основным полным повторяющимся структурно неизменным фрагментом клеточной стенки практически всех известных бактерий, лигандом рецепторов NOD2 врожденной системы иммунитета. Согласно второму критерию «идеального» иммуномодулятора необходимо активировать иммунную систему через Т-хелперы 1-го типа. Было показано, что активация иммунного ответа через Т-хелперы 1-го типа необходима для успешной эрадикации *H. pylori* [39–42]. ГМДП полностью соответствует второму критерию — доказано его влияние на сдвиг соотношения Т-хелперы 1-го типа / Т-хелперы 2-го типа в сторону Т-хелперов 1-го типа [17, 18, 43]. По третьему критерию «идеальный» иммуномодулятор имеет бактериальное, пробиотическое происхождение. В соответствии с положениями Маастрихтского консенсуса VI [8] и на основании 14 метаанализов РКИ (2007–2019 гг.) [44–57], которые объединили 259 РКИ с участием 41 727 пациентов, добавление штаммов *Lactobacillus* оптимизирует терапию и уменьшает частоту нежелательных реакций.

Эти метаанализы показали, что определенные штаммы *Lactobacillus* или несколько пробиотических штаммов повышают эрадикацию *H. pylori* на 8,1 % и снижают количество нежелательных реакций при использовании пробиотика в течение 14 дней до проведения эрадикационной терапии или во время проведения эрадикационной терапии. При этом *Bifidobacterium* и *Saccharomyces boulardii* достоверно не влияли на уровень эрадикации при проведении антихеликобактерной терапии [53, 57]. Использование специфических штаммов пробиотиков (*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* DN-114001, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium*

infantis 2036 и *Saccharomyces boulardii*) в период проведения эрадикационной терапии можно рассматривать как вариант повышения уровня эрадикации *H. pylori*, особенно при отсутствии эффективности антибиотиков [51, 58, 59]. Доказано влияние пробиотиков на снижение нежелательных реакций при эрадикационной терапии [57]. Значительное увеличение эрадикации *H. pylori* на 17 % выявлено при использовании преимущественно специфических штаммов *Lactobacillus*. При использовании многокомпонентных пробиотиков в качестве адъювантной терапии эрадикация увеличивалась всего на 2,8 % [49]. Монотерапия пробиотиками с использованием специфических штаммов *Lactobacillus* приводила к значимой ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо эрадикации *H. pylori* у 16,0 % пациентов, с применением поликомпонентных пробиотиков (в состав которых входили штаммы *Lactobacillus*) — у 14,0 % пациентов [58].

Следует отметить, что ГМДП был впервые идентифицирован как фрагмент клеточной стенки *Lactobacillus bulgaricus* [60] и, таким образом, его положительный эффект при терапии *H. pylori* согласуется с данными вышеупомянутых исследований [46].

Интересной деталью данного исследования оказался тот факт, что после проведения эрадикационной терапии на фоне приема N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида в дозах 1 и 10 мг в период пандемии COVID-19 отмечено достоверное снижение заболеваемости инфекцией COVID-19 в целом на 8,0 %, что связано в большей степени с активацией врожденной системы иммунитета.

При применении 2–3 антибактериальных препаратов в схемах эрадикационной терапии *H. pylori* происходит уничтожение не только патогенных, но и комменсальных микроорганизмов, продукты жизнедеятельности которых являются жизненно необходимыми и поддерживают иммунный гомеостаз [61], в том числе через NOD2-рецепторы врожденного иммунитета. Успех комплексной эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* можно объяснить компенсаторным действием ГМДП на недостающий в связи с отсутствием комменсалов сигнал к рецепторам врожденного иммунитета, обеспечивая адекватный иммунный ответ.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что терапия иммуномодулятором глюкозаминилмурамилдипептидом 1 и 10 мг в сутки в 10-дневной схеме эрадикации *H. pylori* показала обнадеживающий результат по повышению эрадикации *H. pylori* и снижению количества нежелательных реакций. Терапия иммуномодулятором глюкозаминилмурамилдипептидом 1 и 10 мг в сутки в 10-дневной схеме эрадикации *H. pylori* в период коронавирусной инфекции COVID-19 достоверно снижала заболеваемость инфекцией COVID-19.

Выводы

1. Прием глюкозаминилмурамилдипептида 1 мг в сутки при проведении 10-дневной трехкомпонентной антихеликобактерной терапии достоверно повышал эрадикацию *H. pylori* на 16,5 % (по ИТТ) и 14,0 % (по РР; $\chi^2 = 5,41$; $p = 0,0200$ и $\chi^2 = 4,27$; $p = 0,0387$ соответственно), при достоверном снижении частоты нежелательных реакций на 22,7 % (по ИТТ) и 23,8 % (по РР; $\chi^2 = 14,71$; $p = 0,0001$ и $\chi^2 = 15,39$; $p = 0,0001$ соответственно) с полным завершением курса антихеликобактерной терапии всеми пациентами. Данная схема более эффективна и наименее затратна по сравнению с другими исследованными схемами эрадикации (соотношение «затраты/эффективность» (CER) — 42,6 руб.).

2. Прием глюкозаминилмурамилдипептида 10 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактерного лечения достоверно повышал эрадикацию *H. pylori* на 16,9 % (по ИТТ) и 15,0 % (по РР; $\chi^2 = 4,39$; $p = 0,0363$ и $\chi^2 = 4,00$; $p = 0,0455$ соответственно), при достоверном снижении частоты нежелательных реакций на 22,0 % (по ИТТ) и 23,2 % (по РР; $\chi^2 = 10,25$; $p = 0,0014$ и $\chi^2 = 10,68$; $p = 0,0011$ соответственно) с полным завершением курса антихеликобактерной терапии всеми пациентами. Соотношение «затраты/эффективность» (CER) — 59,0 руб.

3. Прием глюкозаминилмурамилдипептида в дозе 1 мг или 10 мг в сутки в течение 10-дневного трехкомпонентного антихеликобактерного лечения достоверно снижал заболеваемость инфекцией COVID-19 на 7,8 % (по ИТТ) и 8,2 % (по РР; $\chi^2 = 6,89$; $p = 0,0087$ и $\chi^2 = 7,16$; $p = 0,0074$ соответственно).

Литература / References

- Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric ileum in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273–5.
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646–64. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
- Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. Management of Helicobacter pylori infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
- Hunt R., Xiao S.D., Megraud F., Leon-Barua R., Bazzoli F., van der Merwe S., et al. Helicobacter pylori in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(3):299–304. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6
- Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
- Hopkins R.J. Current FDA-approved treatments for Helicobacter pylori and the FDA approval process. *Gastroenterology*. 1997;113(6, Suppl):S126–30. DOI: 10.1016/S0016-5085(97)80026-1
- Milivojevic V., Milosavljevic T. Review — treatment of Helicobacter pylori infection. *Microb Health Dis*. 2021;3:e525.
- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шенгелин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
- Lionetti E., Indrio F., Pavone L., Borrelli G., Cavallo L., Francavilla R. Role of probiotics in pediatric patients with Helicobacter pylori infection: A comprehensive review of the literature. *Helicobacter*. 2010;15(2):79–87. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00743.x
- O'Connor A., Liou J.M., Gisbert J.P., O'Morain C. Review: Treatment of Helicobacter pylori infection 2019. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl 1):e12640. DOI: 10.1111/hel.12640
- Gill H.H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation and health benefits. *Adv Exp Med Biol*. 2008;606:423–54. DOI: doi: 10.1007/978-0-387-74087-4_17
- Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора ликопида. *Иммунология*. 1998;4:60–3. [Pinegin B.V., Andronova T.M. Some theoretical and practical issues of the clinical use of the lycopid immunomodulator. *Immunologiya*. 1998;4:60–3 (In Russ.)].
- Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид — ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики). *Иммунология*. 2020;41(2):174–83. [Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide — GMDP: Impact on mucosal immunity (to the question of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya*. 2020;41(2):174–83 (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183
- Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminy-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007;25(23):4515–20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006
- Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., et al. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun*. 2016;22(8):666–73. DOI: 10.1177/1753425916668982
- Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Андропова Т.М. Мурамилпептиды и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в комплексной терапии аллергических заболеваний. *Российский аллергологический журнал*. 2015;12(5):59–67. [Kozlov I.G., Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Andronova T.M. Muramylpeptides and other innate immune receptor agonists in the complex therapy of allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2015;12(5):59–67 (In Russ.)].
- Козлов И.Г., Колесникова Н.В., Воронина Е.В., Гурьянова С.В., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология*.

- 2013;14(4):281–7. [Kozlov I.G., Kolesnikova N.V., Voronina E.V., Guryanova S.V., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide and other agonists of innate immunity receptors in the pathogenetic treatment of allergic diseases. *Allergology and Immunology*. 2013;14(4):281–7 (In Russ.)].
19. Гурьянова С.В., Борисова О.Ю., Колесникова Н.В., Лежава Н.Л., Козлов И.Г., Гудима Г.О. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости. *Иммунология*. 2019;40(6):34–40. [Gurianova S.V., Borisova O.Yu., Kolesnikova N.V., Lezhava N.L., Kozlov I.G., Gudima G.O. Effect of muramyl peptide on the microbial composition of the microflora of the oral cavity. *Immunologiya*. 2019;40(6):34–40 (In Russ.)]. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16005
 20. Конорев М.Р. Влияние липида на персистенцию *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка больных с хроническими гастритами. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2004;2:33–4. [Konorev M.R. Influence of lipid on persistence of *Helicobacter pylori* in gastric mucous of patients with chronic gastritis. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2004;2:33–4 (In Russ.)].
 21. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении антихеликобактерной тройной терапии. *Терапевтический архив*. 2012;84(12):66–70. [Konorev M.R. The use of the immunomodulator N-acetyl-glucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide during anti-*Helicobacter pylori* triple therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(12):66–70 (In Russ.)].
 22. Tytgat G.N. The Sydney system, endoscopic division: Endoscopic appearance in gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):223–34. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01469.x
 23. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993: 3–362. [Aruin L.I., Grigoriev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. Chronic gastritis. Amsterdam, 1993: 3–362 (In Russ.)].
 24. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеев М.Е. Хронический дуоденит. Мн: ООО «Доктор-Дизайн», 2003: 3–112. [Konorev M.R., Litvyakov A.M., Krylov Yu.V., Matveenko M.E. Chronic duodenitis. Minsk: DoctorDesign LLC, 2003: 3–112 (In Russ.)].
 25. Price A.B. The Sydney system: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):209–22. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x
 26. Dixon M., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
 27. Kido M., Tanaka J., Aoki N., Iwamoto S., Nishiura H., Chiba T., et al. *Helicobacter pylori* promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses. *Infect Immun*. 2010;78(1):108–14. DOI: 10.1128/IAI.00762-09
 28. Chang C., Pan S., Lien G., Chen S.H., Cheng C.J., Liu J.D., et al. Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(7):729–39. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02521.x
 29. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-X, 1998: 13–496. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines. Moscow: Triada-X, 1998: 13–496 (In Russ.)].
 30. Конорев М.Р., Матвеев М.Е., Крылов А.Ю. и др. Быстрый уреазный тест Хелпил для диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. С.-Пб., 2013: 1–38. [Konorev M.R., Matveenko M.E., Krylov A.Yu., et al. Helipil rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Saint Petersburg, 2013: 1–38 (In Russ.)].
 31. Kirkwood B.R., Sterne J.A.C. Essential medical statistics. 2nd ed. Blackwell Science Ltd., 2003: 414–425.
 32. Pimanov S.I., Makarenko E.V., Voropaeva A.V. Prerequisites for empirical eradication therapy in patients with duodenal ulcer: Study in Belarus. *Helicobacter*. 2003;8(4):475. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2003.t01-16-00159.x
 33. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеев М.Е., Ковалев А.В., Рящиков А.А. Хронический дуоденит, связанный с *Helicobacter pylori*. *Клиническая медицина*. 1999;77(11):49–52. [Konorev M.R., Litvyakov A.M., Krylov Yu.V., et al. Chronic duodenitis associated with *Helicobacter pylori*. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1999;77(11):49–52 (In Russ.)].
 34. Бовбель И.Э., Малюгин В.Ю. Оценка эффективности эрадикационной терапии первой линии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей. *Медицинские новости*. 2008;2:62–4. [Bovbel I.E., Malyugin V.Yu. Evaluation of the effectiveness of first-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in children. *Meditsinskie novosti*. 2008;2:62–4. (In Russ.)].
 35. Конорев М.Р., Андронova Т.М., Матвеев М.Е. Использование пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адъювантной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):140–8. [Konorev M.R., Andronova T.M., Matveenko M.E. The use of probiotics and immunomodulators based on them as adjuvant therapy during the eradication of *Helicobacter pylori*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):140–8 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh.20168812140-148
 36. Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeva M.O., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R., et al. A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. *FEBS J*. 2015;282(13):2500–11. DOI: 10.1111/febs.13292
 37. Rosenstiel P., Hellmig S., Hampe J., Ott S., Till A., Fischbach W., et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Cell Microbiol*. 2006;8(7):1188–98. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00701.x
 38. Claes A.K., Zhou J.Y., Philpott D.J. NOD-like receptors: Guardians of intestinal mucosal barriers. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(3):241–50. DOI: 10.1152/physiol.00025.2014
 39. Fan X.G., Yakoob J., Fan X.J., Keling P.W. Enhanced T-helper 2 lymphocyte responses: Immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection. *Ir J Med Sci*. 1996;165(1):37–9. DOI: 10.1007/BF02942800
 40. Beigier-Bompadre M., Moos V., Belogolova E., Allers K., Schneider T., Churin Y., et al. Modulation of the CD4+ T-cell response by *Helicobacter pylori* depends on known virulence factors and bacterial cholesterol and cholesterol α -glucoside content. *J Infect Dis*. 2011;204(9):1339–48. DOI: 10.1093/infdis/jir547
 41. Конорев М.Р., Коневалова Н.Ю. Современные представления об иммунной системе, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2010;2:40–6. [Konorev M.R., Konevalova N.Yu. Modern ideas about the immune system associated with the intestinal mucosa. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2010;2:40–6 (In Russ.)].
 42. Larussa T., Leone I., Suraci E., Imeneo M., Luzzi F. *Helicobacter pylori* and T helper cells: Mechanisms of immune escape and tolerance. *J Immunol Res*. 2015;2015:981328. DOI: 10.1155/2015/981328
 43. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андронova Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при атонической бронхитальной астме. *Иммунология*. 2009;30(5):305–8. [Gurianova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Alekseeva L.G., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl-

- yl dipeptide normalizes the balance of Th1/Th2 in atopic bronchial asthma. *Immunologiya*. 2009;30(5):305–8 (In Russ.).
44. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: The effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155–68. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
 45. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: Lactobacillus containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009;14(5):97–107. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
 46. Sachdeva A., Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):45–53. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830d0eff
 47. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of Saccharomyces boulardii supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
 48. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of Lactobacillus-containing and Bifidobacterium-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):25–32. DOI: 10.1097/MCG.0b013e328266f6cf
 49. Zheng X., Lyu L., Mei Z. Lactobacillus-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445–53. DOI: 10.4321/S1130-01082013000800002
 50. Li S., Huang X.L., Sui J.Z., Chen S.Y., Xie Y.T., Deng Y., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):153–61. DOI: 10.1007/s00431-013-2220-3
 51. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
 52. Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y., Zhang H.W., Wang J.S., Xia Y.J., et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol*. 2014;20(47):18013–21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013
 53. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2015;9(3):707–16. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
 54. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4345–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
 55. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G., et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163743. DOI: 10.1371/journal.pone.0163743
 56. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Infect Drug Resist*. 2016;9:275–89. DOI: 10.2147/IDR.S117886
 57. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
 58. Losurdo G., Cubisino R., Barone M., Principi M., Leandro G., Ierardi E., et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol*. 2018;24(1):139–49. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.139
 59. Keikha M., Karbalaei M. Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):388. DOI: 10.1186/s12876-021-01977-1
 60. Bogdanov I.G., Dalev P.G., Gurevich A.I., Kolosov M.N., Malékoza V.P., Plemyanikova L.A., et al. Antitumour glycopeptides from *Lactobacillus bulgaricus*. *FEBS Lett*. 1975;57(3):259–61. DOI: 10.1016/0014-5793(75)80312-7
 61. Jianfu J., Hong Y. Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1136. DOI: 10.3390/ijms21031136

Сведения об авторах

Конорев Марат Русланович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет». Контактная информация: mkonorev@yandex.ru; 210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4595-4785>

Тышевич Елена Николаевна — ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Павлюков Роман Александрович — старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Information about the authors

Marat R. Konorev* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University. Contact information: mkonorev@yandex.ru; 210023, Vitebsk, Republic of Belarus, Frunze ave., 27. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4595-4785>

Elena N. Tyshevich — Teaching Assistant, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Roman A. Pavlyukov — Senior Lecturer, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Поступила: 22.06.2022 Принята: 31.03.2023 Опубликовано: 28.04.2023

Submitted: 22.06.2022 Accepted: 31.03.2023 Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Application of N-Acetyl-Glucosaminil-N-Acetyl-Muramyl Dipeptide during Triple Component Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy in the Period of Coronavirus Infection COVID-19

Marat R. Konorev*, Elena N. Tyshevich, Roman A. Pavlyukov

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Aim: evaluation of the incidence of COVID-19 infection after three-component *H. pylori* eradication therapy while taking N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide (GMDP).

Materials and methods. A prospective randomized comparative clinical study was carried out. The study included 208 patients (147 men, 61 women; mean age — 48.1 ± 14.5 years) with duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) who underwent eradication therapy. *H. pylori* in the gastric mucosa was detected by a morphological method and a rapid urease test before treatment and 6–8 weeks after the end of treatment and the withdrawal of all drugs. Patients were divided into three groups according to treatment protocols: omeprazole 0.04 g/day, clarithromycin 1 g/day, amoxicillin 2 g/day (OCA; $n = 103$); omeprazole 0.04 g/day, clarithromycin 1 g/day, amoxicillin 2 g/day + GMDP 0.001 g/day (OCAL1; $n = 61$) or 0.01 g/day (OCAL10; $n = 44$) for 10 days. Detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR was carried out from April 2020 to April 2022. Tracking completeness was 96.6 %.

Results. The frequency of *H. pylori* eradication depending on “intention to treat” (ITT) and “per protocol” (PP): OCA — 79 % (95 % CI: 71–87) and 83 % (95 % CI: 75–91); OCAL1 — 95 % (95 % CI: 88–100) and 97 % (95 % CI: 92–100); OCAL10 — 96 % (95 % CI: 89–100) and 98 % (95 % CI: 93–100) respectively. The frequency of adverse reactions depending on ITT and PP: OCA — 24 % (95 % CI: 16–33) and 26 % (95 % CI: 17–35); OCAL1 — 2 % (95 % CI: 0.01–8) and 2 % (95 % CI: 0.01–8); OCAL10 — 2 % (95 % CI: 0.01–7) and 2 % (95 % CI: 0.01–7). The incidence of COVID-19 infection depending on ITT and PP: OCA — 9 % (95 % CI: 3–14) and 9 % (95 % CI: 3–15); OCAL1 + OCAL10 — 1 % (95 % CI: 0.003–1.9) and 1 % (95 % CI: 0.001–2.9), respectively.

Conclusions. In *H. pylori*-infected patients, GMDP (an immunomodulator based on *L. bulgaricus*) at a dose of 1–10 mg/day, during a 10-day triple eradication therapy, allows a significant ($p < 0.05$) increase in the frequency of *H. pylori* eradication and reduce the incidence of adverse reactions compared with a 10-day protocol without adjuvant therapy with GMDP. There was a significant ($p < 0.05$) decrease in the incidence of COVID-19 infection after *H. pylori* eradication therapy with GMDP.

Keywords: *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, triple eradication therapy, N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide, COVID-19

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

For citation: Konorev M.R., Tyshevich E.N., Pavlyukov R.A. Application of N-Acetyl-Glucosaminil-N-Acetyl-Muramyl Dipeptide during Triple Component Anti-*Helicobacter Pylori* Therapy in the Period of Coronavirus Infection COVID-19. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):60–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-60-69>

Применение N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамил-дипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии в период коронавирусной инфекции COVID-19

М.Р. Конорев*, Е.Н. Тышевич, Р.А. Павлюков

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь

Цель исследования: оценка заболеваемости инфекцией COVID-19 после проведения трехкомпонентной эрадикационной терапии *H. pylori* на фоне приема N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида (ГМДП).

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное рандомизированное сравнительное клиническое исследование. Эрадикационную терапию прошли 208 пациентов (147 мужчин, 61 женщина; средний возраст — $48,1 \pm 14,5$ года) с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Диагностика *H. pylori* в слизистой оболочке желудка осуществлялась морфологическим методом и быстрым уреазным тестом до лечения и через 6–8 недель после окончания лечения и отмены всех лекарственных средств. Пациентов разделили на три группы согласно протоколам лечения: омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут (ОКА; $n = 103$); омепразол 0,04 г/сут, кларитромицин 1 г/сут, амоксициллин 2 г/сут + ГМДП 0,001 г/сут (ОКАЛ1; $n = 61$) или 0,01 г/сутки (ОКАЛ10; $n = 44$) в течение 10 дней. Обнаружение РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР осуществлялось с апреля 2020 по апрель 2022 г. Полнота отслеживания составила 96,6 %.

Результаты. Частота эрадикации *H. pylori* в зависимости от назначенного лечения (ИТТ) и фактически полученного лечения (РР): ОКА — 79 % (95 % ДИ: 71–87) и 83 % (95 % ДИ: 75–91), ОКАЛ1 — 95 % (95 % ДИ: 88–100) и 97 % (95 % ДИ: 92–100), ОКАЛ10 — 96 % (95 % ДИ: 89–100) и 98 % (95 % ДИ: 93–100) соответственно. Частота нежелательных реакций в зависимости от ИТТ и РР: ОКА — 24 % (95 % ДИ: 16–33) и 26 % (95 % ДИ: 17–35); ОКАЛ1 — 2 % (95 % ДИ: 0,01–8) и 2 % (95 % ДИ: 0,01–8); ОКАЛ10 — 2 % (95 % ДИ: 0,01–7) и 2 % (95 % ДИ: 0,01–7). Заболеваемость инфекцией COVID-19 в зависимости от ИТТ и РР: ОКА — 9 % (95 % ДИ: 3–14) и 9 % (95 % ДИ: 3–15); ОКАЛ1 + ОКАЛ10 — 1 % (95 % ДИ: 0,003–1,9) и 1 % (95 % ДИ: 0,001–2,9) соответственно.

Выводы. У инфицированных *H. pylori* пациентов ГМДП (иммуномодулятор на основе *L. bulgaricus*) в дозе 1–10 мг/сут при проведении 10-дневной тройной эрадикационной терапии позволяет достоверно ($p < 0,05$) увеличить частоту эрадикации *H. pylori* и уменьшить частоту нежелательных реакций по сравнению с 10-дневным протоколом без адьювантной терапии ГМДП. Отмечено достоверное ($p < 0,05$) снижение заболеваемости инфекцией COVID-19 после проведения эрадикационной терапии *H. pylori* с приемом ГМДП.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, язва, двенадцатиперстная кишка, тройная эрадикационная терапия, N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептид, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Конорев М.Р., Тышевич Е.Н., Павлюков Р.А. Применение N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении трехкомпонентной антихеликобактерной терапии в период коронавирусной инфекции COVID-19. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):60–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-60-69>

Introduction

Having first isolated *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in 1982, B.J. Marshall and J.R. Warren [1] opened a new era in the microbiology of the upper gastrointestinal tract. Despite the fact that spiral microorganisms were observed in the gastric mucus layer repeatedly by various researchers in the 19th and 20th centuries, the isolation of *H. pylori*, combined with increased interest in the pathogenesis of gastroduodenal diseases, as well as the availability of studying clinical specimens using endoscopic biopsy led to important breakthroughs in medicine. Unfortunately, over the past 40 years since the identification of the bacterium, *H. pylori* remains one of the most common chronic bacterial infections in humans, retaining colonization on the mucosa with gastric epithelium in half of the world's population [2–4]. *H. pylori* infection is associated with a variety of upper gastrointestinal pathologies ranging from *H. pylori*-induced gastroduodenitis and *H. pylori*-associated dyspepsia to gastroduodenal ulcer, MALT lymphoma, and gastric cancer. Appropriate anti-*Helicobacter* therapy is required for the prevention and treatment of this pathology [3, 5]. Bacterial eradication is also required to control complications and reduce the number of recurrences of gastroduodenal ulcer associated with *H. pylori* infection [6]. The presence of natural

resistance to some antibiotics in bacteria, as well as the emergence of primary and secondary resistance to antibacterial drugs, complicates the eradication of *H. pylori* and leads to the search for new methods of therapy. This is reflected in the latest International Guidelines for the Eradication of *H. pylori*, which present not only first-line treatment regimens, but also various other treatment regimens, considering clarithromycin-resistant *H. pylori* strains in the regions [3, 7, 8].

Measures to improve the effectiveness of standard triple therapy, considering the growth of *H. pylori* resistance to antibacterial drugs, are reflected in the Recommendations of the Russian Gastroenterological Association of 2018. It is recommended to add probiotic strains of *Bifidobacterium* and *Lactobacillus* to the standard triple therapy [9].

Thus, various approaches are being explored to optimize standard triple therapy, including the use of probiotics [3, 10, 11], which is reflected in the Provisions of the Maastricht Consensus VI. Specific strains should only be selected based on proven clinical efficacy [8]. Some probiotics can have a beneficial effect on the eradication of *H. pylori*, in particular, probiotic strains of *Lactobacillus*, reduce the activity of bacterial urease, *H. pylori* mobility and adhesion of *H. pylori* to gastric epithelial cells [9].

The idea has been formulated that the immunomodulatory effect plays a significant role in the mechanism of the antimicrobial action of probiotics [12]. The main questions are the origin of the immunomodulator and its effect on the mucous membrane [13, 14]. It is known that glucosaminyl muramyl dipeptide (GMDP isolated from the cell wall of *L. bulgaricus*) modulates the immune response through NOD2 receptors and the YB1 protein [15, 16] and is effective in the treatment of allergies [17, 18] and microbiocenosis [19]. The positive effect of glucosaminyl muramyl dipeptide 10 mg on the elimination of *H. pylori*, previously studied [20, 21], correlates with another dosage of this drug – 1 mg. This fact can be explained by the compensatory effect of GMDP on the missing signal to innate immunity receptors, associated with the loss of commensal microorganisms, when using antibacterial drugs, which ensures an adequate immune response.

Purpose of the study was to evaluate the efficacy and safety of *H. pylori* eradication during standard 10-day triple therapy while taking N-acetylglucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide at a dose of 1 mg and 10 mg per day, with a prospective assessment of the incidence of COVID-19 infection.

Materials and research methods

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki. All stages of the study were carried out in accordance with the law. This study was approved by the Ethics Committee of the Vitebsk State Medical University (Vitebsk, Belarus) and was conducted during 2020–2022. Prior to the start of the study, informed consent was obtained from all patients to participate in the study and to process personal data. A prospective randomized comparative clinical study was carried out. Inclusion criteria: the presence of duodenal ulcer associated with *H. pylori*. Exclusion criteria: using antibacterial drugs less than a month before the start of eradication therapy or conducting fiberoptic esophagogastroduodenoscopy. At the time of the examination, all patients had no history of COVID-19 infection. Eradication therapy was administered to 208 patients (147 males, 61 females, mean age – 48.1 ± 14.5 years (mean $\pm$ SD; 18–65 years) with *H. pylori*-associated duodenal ulcer (Table 1). Patients were divided by randomized method (draw lottery) into three groups according to treatment protocols: group 1 – omeprazole 0.04 g/day, clarithromycin 1 g/day, amoxicillin 2 g/day, duration of treatment – 10 days (OCA; $n = 103$); group 2 – omeprazole 0.04 g/day, clarithromycin 1 g/day, amoxicillin 2 g/day, GMDP 0.001 g/day, duration of treatment – 10 days (OCAL1; $n = 61$); group 3 – omeprazole 0.04 g/day, clarithromycin 1 g/day, amoxicillin 2 g/day, GMDP 0.01 g/day, duration of treatment – 10 days (OCAL10; $n = 44$).

The study was completed by 201 patients. Due to the lack of data on the diagnosis of *H. pylori* or drug discontinuation seven people (3.4 %) were excluded: 5 people – from the OCA group, 1 person – from the OCAL1 group, and 1 person – from the OCAL10 group. Tracking completeness was 96.6 %.

The study of the mucous membrane of the stomach and duodenum was carried out according to standard systematizations and methods [22, 23]. To identify areas of gastric metaplasia of the duodenum, additional staining of histological sections of the duodenal mucosa was used with PAS-alcian blue (Serva) pH 1.0 and 2.5 [24].

Intestinal metaplasia and all cellular and tissue morphological characteristics were assessed on a visual analogue scale [25–27] according to the histological section of the Houston modification of the Sydney classification.

Histological examination of the duodenal mucosa considered standard parameters [24, 28]. *H. pylori* was diagnosed by a morphological method (Romanovsky – Giemsa stain; assessment by a standard visual analogue scale [29]) and a rapid urease test (standard test systems Jatrox®-H.p.-Test (Rohm Pharma, Germany); HELPIL® and AMA RUT Pro® (AMA, Russia)) [30] before treatment and 6–8 weeks after the end of treatment and the withdrawal of all drugs. Detection of SARS-CoV-2 RNA by PCR was carried out from April 2020 to April 2022.

For statistical processing, the certified program STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA) and the *t*-test with a normal distribution of the variable were used. If the distribution of the variable was not normal, Shapiro – Wilk test was used. Mann – Whitney *U*-test was used to assess the differences between two independent small samples in terms of the level of a quantitatively measured trait. Patient age was presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). *P*-levels < 0.05 were considered significant [31].

Results of the study and discussion

Histological characteristics of the mucous membrane of the stomach and duodenum of patients with duodenal ulcer are presented in Table 2.

Lymphatic follicles of the gastric fundic mucosa were found in 28 patients (13.5 %; 95 % CI: 8.9–18.1), intestinal metaplasia of the mucous membrane – in 17 (8.2 %; 95 % CI: 4.5–11.9) of the examined: mild degree – in 5 (2.4 %; 95 % CI: 0.3–4.5), moderate – in 4 (1.9 %; 95 % CI: 0.1–3.8) and severe – in 8 patients (3.9 %; 95 % CI: 1.2–6.4 %).

Lymphatic follicles of the gastric antrum mucosa were found in 35 patients (16.8 %; 95 % CI: 11.7–21.9), intestinal metaplasia of the mucosa – in 20 (9.6 %; 95 % CI: 5.6–13.6) of those examined: mild degree – in 7 (3.4 %; 95 % CI: 0.9–5.9),

Table 1. Patients' characteristics

Таблица 1. Характеристика пациентов

Treatment protocols Протоколы лечения	Number of patient Количество пациентов	Gender Пол		Age, years Возраст, лет	Duration of illness, years Длительность заболевания, лет
		муж. Male	жен. Female		
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут	103	73	30	46.1 ± 14.8	8.3 ± 3.9
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.001 g/day Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,001 г/сут	61	43	18	47.2 ± 14.3	8.4 ± 3.6
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.01 g/day Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,01 г/сут	44	31	13	55.2 ± 12.1	8.6 ± 2.7
Total Всего	208	147	61	48.1 ± 14.5	8.5 ± 3.7

moderate — in 4 (1.9 %; 95 % CI: 0.1–3.8) and severe — in 9 patients (4.3 %; 95 % CI: 1.5–7.1).

Gastric metaplasia of the duodenal mucosa was detected in 116 patients (55.8 %; 95 % CI: 49.1–62.5); gastric metaplasia occupied less than 5 % of the area of the duodenal mucosa in the microscope field in 88 cases (42.3 %; 95 % CI: 35.6–49.0), 5–25 % — in 25 (12.0 %; 95 % CI: 7.6–16.4) and 25–50 % — in 3 patients (1.5 %; 95 % CI: 0.01–3.2).

The results of a prospective randomized comparative clinical trial are presented in Table 3.

The frequency of *H. pylori* eradication depending on “intention to treat” (ITT) and “per protocol” (PP): OCA — 78.6 % (95 % CI: 70.4–86.8) and 82.7 % (95 % CI: 75.1–90.5); OCAL1 — 95.1 % (95 % CI: 87.5–100) and 96.7 % (95 % CI: 91.7–100); OCAL10 — 95.5 % (95 % CI: 89.0–100) and 97.7 % (95 % CI: 93.0–100), respectively. The frequency of adverse reactions depending on the prescribed treatment and the actual treatment received: OCA — 24.3 % (95 % CI: 15.9–33.1) and 25.5 % (95 % CI: 16.8–34.8); nausea, $n = 25$, discontinued treatment — 4.9 % (95 % CI: 0.7–9.5) and 5.1 % (95 % CI: 0.8–10.0; diarrhea, $n = 5$); OCAL1 — 1.6 % (95 % CI: 0.01–7.7) and 1.7 % (95 % CI: 0.01–7.8; nausea, $n = 1$), discontinued treatment — 0 %; OCAL10 — 2.3 % (95 % CI:

0.01–6.8) and 2.3 % (95 % CI: 0.01–6.9; nausea, $n = 1$), discontinued treatment — 0 %.

The cost of treatment regimens: OCA — 3875 rubles, OCAL1 — 4120 rubles, OCAL10 — 5765 rubles. Effectiveness of “per protocol” regimens (PP): OCA — 82.7 %; OCAL1 — 96.7 %; OCAL10 — 97.7 %. Cost-effectiveness ratio (CER): OCA — 46.9 rubles, OCAL1 — 42.6 rubles, OCAL10 — 59.0 rubles. According to the cost-effectiveness ratio (CER), the OCAL1 regimen is more effective and the least expensive compared to other eradication regimens (OCA and OCAL10).

The results of the incidence of COVID-19 infection after eradication therapy, depending on “intention to treat” and “per protocol”, are presented in Table 4.

The incidence of COVID-19 infection depending on “intention to treat” and “per protocol”: OCA — 8.74 % (95 % CI: 3.23–14.25) and 9.18 % (95 % CI: 3.4–14.96; $n = 9$); OCAL1 + OCAL10 — 0.95 % (95 % CI: 0.003–1.90) and 0.97 % (95 % CI: 0.001–2.90; $n = 1$) respectively.

Taking GMDP 1 mg per day during a 10-day three-component anti-*Helicobacter* treatment significantly increased *H. pylori* eradication by 16.5 % (according to ITT) and 14.0 % (according to PP; $\chi^2 = 5.41$; $p = 0.0200$ and $\chi^2 = 4.27$; $p = 0.0387$ respectively), with a significant decrease in the

Table 2. Histological characteristics of the mucous membrane of the stomach and duodenum in patients with duodenal ulcer ($n = 208$)

Таблица 2. Гистологическая характеристика слизистой оболочки желудка и ДПК пациентов с язвенной болезнью ДПК ($n = 208$)

Morphological changes in mucous membrane Морфологические изменения слизистой оболочки	Fundal department Фундальный отдел			Antrum Антральный отдел			Bulb of duodenum Луковица ДПК		
	<i>n</i> абс.	%	95 % CI 95 % ДИ	<i>n</i> абс.	%	95 % CI 95 % ДИ	<i>n</i> абс.	%	95 % CI 95 % ДИ
Atrophy Атрофия	126	60.6	54.0–67.2	146	70.2	64.0–76.4	109	52.4	45.6–59.2
Inflammation Воспаление	208	100.0	—	208	100.0	—	208	100.0	—
Activity Активность	161	77.4	71.7–83.1	173	83.2	78.1–88.3	164	78.8	73.3–84.3

Table 3. Results of a prospective randomized comparative clinical study of frequency of *H. pylori* eradication and adverse reactions depending on “intention to treat” and “per protocol”

Таблица 3. Результаты проспективного рандомизированного сравнительного клинического исследования частоты эрадикации *H. pylori* и нежелательных реакций в зависимости от назначенного лечения и фактически полученного лечения

Treatment protocols Протоколы лечения	<i>n</i>	Eradication % (95 % CI) Эрадикация % (95 % ДИ)	Adverse reactions % (95 % CI) Побочные реакции % (95 % ДИ)
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут	ITT — 103 PP — 98	ITT — 78.6 (70.4–86.8) PP — 82.7 (75.1–90.5)	ITT — 24.3 (15.9–33.1) PP — 25.5 (16.8–34.8) discontinued treatment: ITT — 4.9 (0.7–9.5) PP — 5.1 (0.8–10.0) ITT — 24.3 (15.9–33.1) PP — 25.5 (16.8–34.8) прекратили лечение: ITT — 4.9 (0.7–9.5) PP — 5.1 (0.8–10.0)
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.001 g/day Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,001 г/сут	ITT — 61 PP — 60	ITT — 95.1 (87.5–100) PP — 96.7 (91.7–100)	ITT — 1.6 (0.01–7.7) PP — 1.7 (0.01–7.8) discontinued treatment — 0 ITT — 1.6 (0.01–7.7) PP — 1.7 (0.01–7.8) прекратили лечение — 0
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.01 g/day Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,01 г/сут	ITT — 44 PP — 43	ITT — 95.5 (89.0–100) PP — 97.7 (93.0–100)	ITT — 2.3 (0.01–6.8) PP — 2.3 (0.01–6.9) discontinued treatment — 0 ITT — 2.3 (0.01–6.8) PP — 2.3 (0.01–6.9) прекратили лечение — 0

Notes: *n* — number of patients; ITT — “intention to treat”; PP — “per protocol”; CI — confidence interval.

Примечание: ITT — назначенное лечение; PP — фактическое полученное лечение.

incidence of adverse reactions by 22.7 % (according to ITT) and 23.8 % (according to PP; $\chi^2 = 14.71$; $p = 0.0001$ and $\chi^2 = 15.39$; $p = 0.0001$ respectively), and full completion of the course of anti-*Helicobacter* therapy in all patients.

Taking GMDP 10 mg per day during a 10-day three-component anti-*Helicobacter* treatment significantly increased *H. pylori* eradication by 16.9 % (according to ITT) and 15.0 % (according to PP; $\chi^2 = 4.39$; $p = 0.0363$ and $\chi^2 = 4.00$; $p = 0.0455$ respectively), with a significant decrease in the

Table 4. Detection of COVID-19 infection after eradication therapy while taking N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide

Таблица 4. Выявление инфекции COVID-19 после проведения эрадикационной терапии на фоне приема N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида

Treatment protocols Протоколы лечения	<i>n</i>	COVID-19 (RNA SARS-CoV-2+) % (95 % CI) COVID-19 (PHK SARS-CoV-2+) % (95 % ДИ)
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут	ITT – 103 PP – 98	ITT – 8.74 (3.23–14.25) PP – 9.18 (3.40–14.96)
Omeprazole 0.04 g/day Clarithromycin 1 g/day Amoxicillin 2 g/day GMDP 0.001 or 0.01 g/day Омепразол 0,04 г/сут Кларитромицин 1 г/сут Амоксициллин 2 г/сут ГМДП 0,001 или 0,01 г/сут	ITT – 105 PP – 103	ITT – 0.95 (0.003–1.90) PP – 0.97 (0.001–2.90)

Notes: *n* – number of patients; ITT – “intention to treat”; PP – “per protocol”; CI – confidence interval.

Примечание: ITT – назначенное лечение; PP – фактическое полученное лечение.

frequency of adverse reactions by 22.0 % (according to ITT) and 23.2 % (according to PP; $\chi^2 = 10.25$; $p = 0.0014$ and $\chi^2 = 10.68$; $p = 0.0011$ respectively) and full completion of the course of anti-*Helicobacter* therapy in all patients.

Taking GMDP 1 mg or 10 mg per day for a 10-day three-component anti-*Helicobacter* treatment significantly reduced the incidence of COVID-19 infection by 7.79 % (according to ITT) and 8.21 % (according to PP; $\chi^2 = 6.89$; $p = 0.0087$ and $\chi^2 = 7.16$; $p = 0.0074$ respectively).

The choice of patients with an ulcer localized in the duodenal bulb (duodenal ulcer) as participants in this clinical study was based on the fact that in duodenal ulcer of the bulbous localization, the maximum degree of *H. pylori* colonization of the mucous membrane in the stomach (99.0 %) [32] and areas of gastric metaplasia of the duodenal bulb mucosa (87.8 %) [33] are noted.

The choice of standard triple therapy as first-line therapy is based on monitoring data on antimicrobial resistance of respiratory pathogens (*Streptococcus*) to clarithromycin in a multidisciplinary medical hospital with more than 500 beds (Vitebsk Regional Clinical Hospital, Belarus), according to the provisions of the Maastricht Consensus VI [8]. Resistance of respiratory pathogens (*Streptococcus*) to clarithromycin for 2020–2022 was equal to 12.3 % (low (< 15 %) resistance to clarithromycin).

The choice of a ten-day regimen versus a fourteen-day regimen is due to a 2–3-fold increase in the number of adverse reactions of the two-week

regimen compared to the 7–10-day regimens based on the results of previous studies [21]. The effectiveness of ten-day standard triple therapy for *H. pylori* in the Republic of Belarus, according to other authors [34], was 90 %.

The choice of GMDP as an immunomodulator during a 10-day three-component *H. pylori* eradication therapy corresponded to the idea of an “ideal” immunomodulator and was based on three main criteria, according to modern scientific studies [35].

The first criterion includes the presence of N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide. One of the reasons for the ineffectiveness of eradication therapy is the transition of *H. pylori* to metabolically inactive forms (coccoid and U-form), resistant to antibiotics. Previously, it was shown that glucosaminyl muramyl dipeptide promotes the release of Mycobacterium tuberculosis from the dormant form, which, apparently, determines the effectiveness of GMDP therapy [36]. Similarly, activation of NOD1 and NOD2 receptors has previously been shown to promote elimination of *H. pylori* [37, 38]. The active substance N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide (glucosaminyl muramyl dipeptide, GMDP) is the main complete repetitive structurally unchanged fragment of the cell wall of almost all known bacteria, the ligand of the NOD2 receptors of the innate immune system. According to the second criterion of an “ideal” immunomodulator, it is necessary to activate the immune system through type 1 T-helpers. It has been shown that activation of the immune response through T-helper

type 1 is necessary for successful eradication of *H. pylori* [39–42]. GMDP fully complies with the second criterion — its influence on the shift of the type 1 T-helper / type 2 T-helper ratio towards type 1 T-helpers has been proven [17, 18, 43]. According to the third criterion, the “ideal” immunomodulator has a bacterial, probiotic origin. In accordance with the Maastricht Consensus VI Statements [8] and based on 14 meta-analyses of RCTs (2007–2019) [44–57], which pooled 259 RCTs involving 41,727 patients, the addition of *Lactobacillus* strains optimizes therapy and reduces the incidence of adverse reactions.

These meta-analyses showed that certain strains of *Lactobacillus* or several probiotic strains increased *H. pylori* eradication by 8.1 % and reduced the number of adverse reactions when using a probiotic within 14 days before eradication therapy or during eradication therapy. At the same time, *Bifidobacterium* and *Saccharomyces boulardii* did not significantly affect the level of eradication during anti-*Helicobacter* therapy [53, 57]. The use of specific strains of probiotics (*Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* DN-114001, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium infantis* 2036 and *Saccharomyces boulardii*) during eradication therapy can be considered as an option to increase eradication level *H. pylori*, especially in the absence of the effectiveness of antibiotics [51, 58, 59]. The effect of probiotics on the reduction of adverse reactions during eradication therapy has been proven [57]. A significant increase in *H. pylori* eradication by 17 % was found using predominantly specific strains of *Lactobacillus*. When multicomponent probiotics were used as adjuvant therapy, eradication increased by only 2.8 % [49]. Monotherapy with probiotics using specific strains of *Lactobacillus* led to a significant ($p < 0.001$) compared with placebo eradication of *H. pylori* in 16.0 % of patients, with the use of multicomponent probiotics (which included *Lactobacillus* strains) — in 14.0 % of patients [58].

It should be noted that GMDP was first identified as a fragment of the cell wall of *Lactobacillus bulgaricus* [60], and thus its positive effect in *H. pylori* therapy is consistent with the data of the above studies [46].

An interesting detail of this study was the fact that after eradication therapy while taking N-acetyl-glucosaminyl-N-acetyl-muramyl dipeptide at doses of 1 mg and 10 mg, during the COVID-19 pandemic, a significant decrease by 8.0 % in the incidence COVID-19 infection was noted, which is associated to a greater extent with the activation of the innate immune system.

The use of 2–3 antibacterial drugs in *H. pylori* eradication therapy regimens destroys not only

pathogenic, but also commensal microorganisms, whose metabolic products are vital and maintain immune homeostasis [61], including through NOD2 receptors of innate immunity. The success of complex eradication therapy for *H. pylori* infection can be explained by the compensatory effect of GMDP on the signal to innate immunity receptors, which is missing due to the absence of commensals, providing an adequate immune response.

Based on the data obtained, it can be concluded that therapy with the immunomodulator glucosaminyl muramyl dipeptide 1 mg and 10 mg per day in a 10-day *H. pylori* eradication regimen showed an encouraging result in increasing *H. pylori* eradication and reducing the number of adverse reactions. Therapy with the immunomodulator glucosaminyl muramyl dipeptide 1 mg and 10 mg per day in a 10-day *H. pylori* eradication regimen during the period of coronavirus infection COVID-19 significantly reduced the incidence of COVID-19 infection.

Conclusions

1. Admission of glucosaminyl muramyl dipeptide 1 mg per day during a 10-day three-component anti-*Helicobacter* therapy significantly increased the eradication of *H. pylori* by 16.5 % (according to ITT) and 14.0 % (according to PP; $\chi^2 = 5.41$; $p = 0.0200$ and $\chi^2 = 4.27$; $p = 0.0387$ respectively), with a significant decrease in the frequency of adverse reactions by 22.7 % (according to ITT) and 23.8 % (according to PP; $\chi^2 = 14.71$; $p = 0.0001$ and $\chi^2 = 15.39$; $p = 0.0001$ respectively) with complete completion of the course of anti-*Helicobacter* therapy in all patients. This regimen is more effective and the least expensive compared to other eradication regimens studied (cost-effectiveness ratio (CER) — 42.6 rubles).

2. Admission of glucosaminyl muramyl dipeptide 10 mg per day during a 10-day three-component anti-*Helicobacter* treatment significantly increased the eradication of *H. pylori* by 16.9 % (according to ITT) and 15.0 % (according to PP; $\chi^2 = 4.39$; $p = 0.0363$ and $\chi^2 = 4.00$; $p = 0.0455$ respectively), with a significant decrease in the frequency of adverse reactions by 22.0 % (according to ITT) and 23.2 % (according to PP; $\chi^2 = 10.25$; $p = 0.0014$ and $\chi^2 = 10.68$; $p = 0.0011$ respectively) with complete completion of the course of anti-*Helicobacter* therapy in all patients. Cost-effectiveness ratio (CER) — 59.0 rubles.

3. Taking glucosaminyl muramyl dipeptide at a dose of 1 mg or 10 mg per day for a 10-day three-component anti-*Helicobacter* treatment significantly reduced the incidence of COVID-19 infection by 7.8 % (according to ITT) and 8.2 % (according to PP; $\chi^2 = 6.89$; $p = 0.0087$ and $\chi^2 = 7.16$; $p = 0.0074$ respectively).

References / Литература

1. Marshall B.J., Warren J.R. Unidentified curved bacilli on gastric ileum in active chronic gastritis. *Lancet*. 1983;1(8336):1273–5.
2. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T., Bazzoli F., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646–64. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302084
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*. 2017;66(1):6–30. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-312288
4. Hunt R., Xiao S.D., Megraud F., Leon-Barua R., Bazzoli F., van der Merwe S., et al. *Helicobacter pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J Gastrointest Liver Dis*. 2011;20(3):299–304. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31820fb8f6
5. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
6. Hopkins R.J. Current FDA-approved treatments for *Helicobacter pylori* and the FDA approval process. *Gastroenterology*. 1997;113(6, Suppl):S126–30. DOI: 10.1016/S0016-5085(97)80026-1
7. Milivojevic V., Milosavljevic T. Review – treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Microb Health Dis*. 2021;3:e525.
8. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71(9):1724–62. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шентулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2018;28(1):55–70. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55–70. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
10. Lionetti E., Indrio F., Pavone L., Borrelli G., Cavallo L., Francavilla R. Role of probiotics in pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: A comprehensive review of the literature. *Helicobacter*. 2010;15(2):79–87. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00743.x
11. O'Connor A., Liou J.M., Gisbert J.P., O'Morain C. Review: Treatment of *Helicobacter pylori* infection 2019. *Helicobacter*. 2019;24(Suppl 1):e12640. DOI: 10.1111/hel.12640
12. Gill H.H., Prasad J. Probiotics, immunomodulation and health benefits. *Adv Exp Med Biol*. 2008;606:423–54. DOI: doi: 10.1007/978-0-387-74087-4_17
13. Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Некоторые теоретические и практические вопросы клинического применения иммуномодулятора ликопида. *Иммунология*. 1998;4:60–3. [Pinegin B.V., Andronova T.M. Some theoretical and practical issues of the clinical use of the lycopid immunomodulator. *Immunologiya*. 1998;4:60–3 (In Russ.)].
14. Гурьянова С.В., Хаитов Р.М. Глюкозаминилмурамилдипептид – ГМДП: воздействие на мукозальный иммунитет (к вопросу иммунотерапии и иммунопрофилактики). *Иммунология*. 2020;41(2):174–83. [Guryanova S.V., Khaitov R.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide – GMDP: Impact on mucosal immunity (to the question of immunotherapy and immunoprophylaxis). *Immunologiya*. 2020;41(2):174–83 (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-174-183
15. Meshcheryakova E., Makarov E., Philpott D., Andronova T., Ivanov V. Evidence for correlation between the intensities of adjuvant effects and NOD2 activation by monomeric, dimeric and lipophilic derivatives of N-acetylglucosaminy-N-acetylmuramyl peptides. *Vaccine*. 2007;25(23):4515–20. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.04.006
16. Laman A.G., Lathe R., Shepelyakovskaya A.O., Gartseva A., Brovko F.A., Guryanova S., et al. Muramyl peptides activate innate immunity conjointly via YB1 and NOD2. *Innate Immun*. 2016;22(8):666–73. DOI: 10.1177/1753425916668982
17. Козлов И.Г., Гурьянова С.В., Колесникова Н.В., Андропова Т.М. Мурамилпептиды и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в комплексной терапии аллергических заболеваний. *Российский аллергологический журнал*. 2015;12(5):59–67. [Kozlov I.G., Guryanova S.V., Kolesnikova N.V., Andronova T.M. Muramylpeptides and other innate immune receptor agonists in the complex therapy of allergic diseases. *Russian Journal of Allergy*. 2015;12(5):59–67 (In Russ.)].
18. Козлов И.Г., Колесникова Н.В., Воронина Е.В., Гурьянова С.В., Андропова Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид и другие агонисты рецепторов врожденного иммунитета в патогенетической терапии аллергических заболеваний. *Аллергология и иммунология*. 2013;14(4):281–7. [Kozlov I.G., Kolesnikova N.V., Voronina E.V., Guryanova S.V., Andronova T.M. Glucosaminylmuramyl dipeptide and other agonists of innate immunity receptors in the pathogenetic treatment of allergic diseases. *Allergology and Immunology*. 2013;14(4):281–7 (In Russ.)].
19. Гурьянова С.В., Борисова О.Ю., Колесникова Н.В., Лежава Н.Л., Козлов И.Г., Гудима Г.О. Влияние мурамилпептида на микробный состав микрофлоры ротовой полости. *Иммунология*. 2019;40(6):34–40. [Guryanova S.V., Borisova O.Yu., Kolesnikova N.V., Lezhava N.L., Kozlov I.G., Gudima G.O. Effect of muramyl peptide on the microbial composition of the microflora of the oral cavity. *Immunologiya*. 2019;40(6):34–40 (In Russ.)]. DOI: 10.24411/0206-4952-2019-16005
20. Конорев М.Р. Влияние ликопида на персистенцию *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке желудка больных с хроническими гастритами. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2004;2:33–4. [Konorev M.R. Influence of lycopid on persistence of *Helicobacter pylori* in gastric mucous of patients with chronic gastritis. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2004;2:33–4 (In Russ.)].
21. Конорев М.Р. Применение иммуномодулятора N-ацетил-глюкозаминил-N-ацетилмурамилдипептида при проведении антихеликобактерной тройной терапии. *Терапевтический архив*. 2012;84(12):66–70. [Konorev M.R. The use of the immunomodulator N-acetyl-glucosaminyl-N-acetylmuramyl dipeptide during anti-*Helicobacter pylori* triple therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2012;84(12):66–70 (In Russ.)].
22. Tytgat G.N. The Sydney system, endoscopic division: Endoscopic appearance in gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):223–34. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01469.x
23. Аруин Л.И., Григорьев П.Я., Исаков В.А., Яковенко Э.П. Хронический гастрит. Амстердам, 1993: 3–362. [Arutin L.I., Grigoriev P.Ya., Isakov V.A., Yakovenko E.P. Chronic gastritis. Amsterdam, 1993: 3–362 (In Russ.)].
24. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В., Матвеев М.Е. Хронический дуоденит. Мн: ООО «ДокторДизайн», 2003: 3–112. [Konorev M.R., Litvyakov A.M., Krylov Yu.V., Matveenko M.E. Chronic duodenitis. Minsk: DoctorDesign LLC, 2003: 3–112 (In Russ.)].
25. Price A.B. The Sydney system: Histological division. *J Gastroenterol Hepatol*. 1991;6(3):209–22. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1991.tb01468.x

26. Dixon M., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81. DOI: 10.1097/0000478-199610000-00001
27. Kido M., Tanaka J., Aoki N., Iwamoto S., Nishiura H., Chiba T., et al. *Helicobacter pylori* promotes the production of thymic stromal lymphopoietin by gastric epithelial cells and induces dendritic cell-mediated inflammatory Th2 responses. *Infect Immun*. 2010;78(1):108–14. DOI: 10.1128/IAI.00762-09
28. Chang C., Pan S., Lien G., Chen S.H., Cheng C.J., Liu J.D., et al. Investigation of the extent of gastric metaplasia in the duodenal bulb by using methylene blue staining. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(7):729–39. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2001.02521.x
29. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998: 13–496. [Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines. Moscow: Triada-X, 1998: 13–496 (In Russ.)].
30. Конорев М.Р., Матвеев М.Е., Крылов А.Ю. и др. Быстрый уреазный тест Хелпил для диагностики инфекции *Helicobacter pylori*. С.-Пб., 2013: 1–38. [Konorev M.R., Matveenko M.E., Krylov A.Yu., et al. Helpil rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Saint Petersburg, 2013: 1–38 (In Russ.)].
31. Kirkwood B.R., Sterne J.A.C. Essential medical statistics. 2nd ed. Blackwell Science Ltd., 2003: 414–425.
32. Pimanov S.I., Makarenko E.V., Voropaeva A.V. Prerequisites for empirical eradication therapy in patients with duodenal ulcer: Study in Belarus. *Helicobacter*. 2003;8(4):475. DOI: 10.1046/j.1523-5378.2003.t01-16-00159.x
33. Конорев М.Р., Литвяков А.М., Крылов Ю.В. Матвеев М.Е., Ковалев А.В., Рячиков А.А. Хронический дуоденит, связанный с *Helicobacter pylori*. Клиническая медицина. 1999;77(11):49–52. [Konorev M.R., Litvyakov A.M., Krylov Yu.V., et al. Chronic duodenitis associated with *Helicobacter pylori*. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 1999;77(11):49–52 (In Russ.)].
34. Бовбель И.Э., Малюгин В.Ю. Оценка эффективности эрадикационной терапии первой линии при инфекции *Helicobacter pylori* у детей. Медицинские новости. 2008;2:62–4. [Bovbel I.E., Malyugin V.Yu. Evaluation of the effectiveness of first-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection in children. *Meditsinskie novosti*. 2008;2:62–4. (In Russ.)].
35. Конорев М.Р., Андронova Т.М., Матвеев М.Е. Использование пробиотиков и иммуномодуляторов на их основе в качестве адъювантной терапии при проведении эрадикации *Helicobacter pylori*. Терапевтический архив. 2016;88(12):140–8. [Konorev M.R., Andronova T.M., Matveenko M.E. The use of probiotics and immunomodulators based on them as adjuvant therapy during the eradication of *Helicobacter pylori*. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(12):140–8 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/terarkh20168812140-148
36. Nikitushkin V.D., Demina G.R., Shleeve M.O., Guryanova S.V., Ruggiero A., Berisio R., et al. A product of RpfB and RipA joint enzymatic action promotes the resuscitation of dormant mycobacteria. *FEBS J*. 2015;282(13):2500–11. DOI: 10.1111/febs.13292
37. Rosenstiel P., Hellmig S., Hampe J., Ott S., Till A., Fischbach W., et al. Influence of polymorphisms in the NOD1/CARD4 and NOD2/CARD15 genes on the clinical outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Cell Microbiol*. 2006;8(7):1188–98. DOI: 10.1111/j.1462-5822.2006.00701.x
38. Claes A.K., Zhou J.Y., Philpott D.J. NOD-like receptors: Guardians of intestinal mucosal barriers. *Physiology (Bethesda)*. 2015;30(3):241–50. DOI: 10.1152/physiol.00025.2014
39. Fan X.G., Yakoob J., Fan X.J., Keling P.W. Enhanced T-helper 2 lymphocyte responses: Immune mechanism of *Helicobacter pylori* infection. *Ir J Med Sci*. 1996;165(1):37–9. DOI: 10.1007/BF02942800
40. Beigier-Bompadre M., Moos V., Belogolova E., Allers K., Schneider T., Churin Y., et al. Modulation of the CD4+ T-cell response by *Helicobacter pylori* depends on known virulence factors and bacterial cholesterol and cholesterol α -glucoside content. *J Infect Dis*. 2011;204(9):1339–48. DOI: 10.1093/infdis/jir547
41. Конорев М.Р., Коневалова Н.Ю. Современные представления об иммунной системе, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2010;2:40–6. [Konorev M.R., Konevalova N.Yu. Modern ideas about the immune system associated with the intestinal mucosa. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2010;2:40–6 (In Russ.)].
42. Larussa T., Leone I., Suraci E., Imeneo M., Luzza F. *Helicobacter pylori* and T helper cells: Mechanisms of immune escape and tolerance. *J Immunol Res*. 2015;2015:981328. DOI: 10.1155/2015/981328
43. Гурьянова С.В., Козлов И.Г., Мещерякова Е.А., Алексеева Л.Г., Андронova Т.М. Глюкозаминилмурамилдипептид нормализует баланс Th1/Th2 при atopической бронхиальной астме. Иммунология. 2009;30(5):305–8. [Gurianova S.V., Kozlov I.G., Meshcheryakova E.A., Alekseeva L.G., Andronova T.M. Glucozaminylmuramyl dipeptide normalizes the balance of Th1/Th2 in atopical bronchial asthma. *Immunologiya*. 2009;30(5):305–8 (In Russ.)].
44. Tong J.L., Ran Z.H., Shen J., Zhang C.X., Xiao S.D. Meta-analysis: The effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(2):155–68. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.03179.x
45. Zou J., Dong J., Yu X. Meta-analysis: *Lactobacillus* containing quadruple therapy versus standard triple first-line therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009;14(5):97–107. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2009.00716.x
46. Sachdeva A., Nagpal J. Effect of fermented milk-based probiotic preparations on *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21(1):45–53. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830d0eff
47. Szajewska H., Horvath A., Piwowarczyk A. Meta-analysis: The effects of *Saccharomyces boulardii* supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1069–79. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04457.x
48. Wang Z.H., Gao Q.Y., Fang J.Y. Meta-analysis of the efficacy and safety of *Lactobacillus*-containing and *Bifidobacterium*-containing probiotic compound preparation in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(1):25–32. DOI: 10.1097/MCG.0b013e32830d013e-318266f6cf
49. Zheng X., Lyu L., Mei Z. *Lactobacillus*-containing probiotic supplementation increases *Helicobacter pylori* eradication rate: Evidence from a meta-analysis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(8):445–53. DOI: 10.4321/S1130-01082013000800002
50. Li S., Huang X.L., Sui J.Z., Chen S.Y., Xie Y.T., Deng Y., et al. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy in children. *Eur J Pediatr*. 2014;173(2):153–61. DOI: 10.1007/s00431-013-2220-3
51. Dang Y., Reinhardt J.D., Zhou X., Zhang G. The effect of probiotics supplementation on *Helicobacter pylori* eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(11):e111030. DOI: 10.1371/journal.pone.0111030
52. Zhu R., Chen K., Zheng Y.-Y., Zhang H.W., Wang J.S., Xia Y.J., et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J*

- Gastroenterol.* 2014;20(47):18013–21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013
53. Lv Z., Wang B., Zhou X., Wang F., Xie Y., Zheng H., et al. Efficacy and safety of probiotics as adjuvant agents for *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2015;9(3):707–16. DOI: 10.3892/etm.2015.2174
 54. Zhang M.M., Qian W., Qin Y.Y., He J., Zhou Y.H. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(14):4345–57. DOI: 10.3748/wjg.v21.i14.4345
 55. Lü M., Yu S., Deng J., Yan Q., Yang C., Xia G., et al. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163743. DOI: 10.1371/journal.pone.0163743
 56. Lau C.S., Ward A., Chamberlain R.S. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *Infect Drug Resist.* 2016;9:275–89. DOI: 10.2147/IDR.S117886
 57. Shi X., Zhang J., Mo L., Shi J., Qin M., Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating *Helicobacter pylori*. A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(15):e15180. DOI: 10.1097/MD.00000000000015180
 58. Losurdo G., Cubisino R., Barone M., Principi M., Leandro G., Ierardi E., et al. Probiotic monotherapy and *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review with pooled-data analysis. *World J Gastroenterol.* 2018;24(1):139–49. DOI: 10.3748/wjg.v24.i1.139
 59. Keikha M., Karbalaee M. Probiotics as the live microscopic fighters against *Helicobacter pylori* gastric infections. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):388. DOI: 10.1186/s12876-021-01977-1
 60. Bogdanov I.G., Dalev P.G., Gurevich A.I., Kolosov M.N., Malékoza V.P., Plemynnikova L.A., et al. Antitumour glycopeptides from *Lactobacillus bulgaricus*. *FEBS Lett.* 1975;57(3):259–61. DOI: 10.1016/0014-5793(75)80312-7
 61. Jianfu J., Hong Y. Using probiotics as supplementation for *Helicobacter pylori* antibiotic therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21(3):1136. DOI: 10.3390/ijms21031136

Information about the authors

Marat R. Konorev* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Department, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.
Contact information: mkonorev@yandex.ru;
210023, Vitebsk, Republic of Belarus, Frunze ave., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4595-4785>

Elena N. Tyshevich — Teaching Assistant, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Roman A. Pavlyukov — Senior Lecturer, Department of General and Clinical Pharmacology with a Course of Advanced Training and Retraining, Vitebsk State Medical University.

Сведения об авторах

Конорев Марат Русланович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет». Контактная информация: mkonorev@yandex.ru; 210023, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4595-4785>

Тышев Елен Николаевна — ассистент кафедры общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Павлюков Роман Александрович — старший преподаватель кафедры общей и клинической фармакологии с курсом факультета повышения квалификации и переподготовки кадров УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет».

Submitted: 22.06.2022 Accepted: 31.03.2023 Published: 28.04.2023
Поступила: 22.06.2022 Принята: 31.03.2023 Опубликовано: 28.04.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78>
УДК 616.147.17-007.64-089.85: 615.849.19



Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя

С.А. Фролов, Д.В. Вышегородцев, А.М. Кузьминов, Ю.Л. Трубачева, В.Ю. Королик*, И.С. Богормистров, И.А. Мухин, А.Н. Рындин, А.А. Анарбаева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с геморроем 2-й и 3-й стадий.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 60 пациентов с геморроем 2-й и 3-й стадий. Всем пациентам выполнена деструкция внутренних геморроидальных узлов волоконным лазером с диодной накачкой с длиной волны 1940 нм. Методика основана на воздействии лазерной энергии на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла и на конечные ветви верхней прямокишечной артерии. Эффективность деструкции внутренних геморроидальных узлов оценивали с помощью аноскопии, измерения размеров внутренних геморроидальных узлов, трансректального ультразвукового исследования с доплерографией, также оценивалась частота развития рецидивов заболевания. Проведен анализ интенсивности послеоперационного болевого синдрома, оценка количества использованных нестероидных противовоспалительных препаратов в раннем послеоперационном периоде и качества жизни по шкале SF-36. С целью определения возможного воздействия лазерного излучения на запирающий аппарат прямой кишки всем пациентам выполнена сфинктерометрия. Для оценки возможных причин развития осложнений был выполнен однофакторный анализ количества энергии, переданной на каждый геморроидальный узел, и общего количества энергии, затраченной на операцию.

Результаты. К 7-му дню после операции болевой синдром по визуальной аналоговой шкале у 43 (75,4 %) пациентов соответствовал 0 баллов. У 3 (5 %) пациентов развились интраоперационные кровотечения. В раннем послеоперационном периоде у 5 (8,3 %) пациентов возникло 7 осложнений: 5 случаев тромбоза наружных геморроидальных узлов и 2 случая острой задержки мочеиспускания. Проведенный однофакторный анализ показал зависимость развития осложнений от количества энергии, переданной на каждый геморроидальный узел, и ее общего количества за всю операцию. В сроки до 6 месяцев ни в одном случае не было признаков рецидива заболевания (выпадение геморроидальных узлов и выделение крови). Выявляемые до операции геморроидальные узлы уже через месяц после операции не визуализировались, что сохранялось и через 6 месяцев. Выполненное трансректальное ультразвуковое исследование со спектрально-волновой доплерографией в сроки до 6 месяцев позволило диагностировать стойкое снижение показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии по сравнению с дооперационными величинами. При выполнении сфинктерометрии не отмечено изменения параметров функции анальных сфинктеров по сравнению с дооперационными показателями.

Заключение. Предложенный нами метод с использованием волоконного лазера с диодной накачкой с длиной волны 1940 нм дает возможность трансдермально воздействовать на внутренний геморроидальный узел без повреждения слизистой оболочки анального канала. Отсутствие послеоперационных ран в анальном канале приводит к снижению болевого синдрома и уже к 7-му дню после операции — к отсутствию клинических проявлений геморроидальной болезни. Метод лазерной деструкции внутренних геморроидальных узлов может быть использован в амбулаторных условиях и позволяет улучшить качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: геморрой, лазерная деструкция, малоинвазивные методы лечения геморроя, лазерная геморроидопластика, лазер

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Мухин И.А., Рындин А.Н., Анарбаева А.А. Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):70–78. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78>

Laser Submucous Destruction in the Treatment of Hemorrhoids

Sergey A. Frolov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Alexandr M. Kuzminov, Yuliya L. Trubacheva, Vyacheslav Yu. Korolik*, Ilya S. Bogormistrov, Ivan A. Mukhin, Arseniy N. Ryndin, Akbermet A. Anarbaeva
Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, Russian Federation

Aim: to improve the results of treatment in patients with hemorrhoids of the 2nd and 3rd stages.

Materials and methods. The prospective study included 60 patients with hemorrhoids of the 2nd and 3rd stages. All patients underwent destruction of internal hemorrhoids with a fiber laser with a diode pump with a wavelength of 1940 nm. The technique is based on the effect of laser energy on the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node and on the terminal branches of the upper rectal artery. The efficiency of the destruction of internal hemorrhoids and the frequency of relapses of the disease were evaluated. The effectiveness of the proposed method was evaluated using anoscopy, measurement of the size of internal hemorrhoidal nodes, transrectal ultrasound with dopplerography. The analysis of the intensity of the pain syndrome, the consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the assessment of the quality of life on the SF-36 scale was carried out. Sphincterometry was performed in all patients to determine the possible effect of laser radiation on the rectal locking apparatus. To assess the possible causes of complications, a single-factor analysis of the amount of energy transferred to each hemorrhoidal node and the total amount of energy spent on the operation was conducted.

Results. In all patients, by day 7 after surgery, the pain syndrome in 43 patients (75.4 %) corresponded to 0 points according to VAS. In 3 patients (5 %) intraoperative hemorrhage developed. In the early postoperative period, 5 patients (8.3 %) had 7 complications: 5 cases of thrombosis of the external hemorrhoidal node and 2 — of acute urinary retention. The conducted single-factor analysis showed the dependence of the development of complications on the energy transferred to each hemorrhoidal node and its total amount for the entire operation. In terms of up to 6 months, there were no signs of a return of the disease in any case (hemorrhoidal prolapse and blood discharge). The detected hemorrhoids before the operation, a month after the operation, were not visualized, which persisted after 6 months. The performed transrectal ultrasound examination with spectral-wave dopplerography for up to 6 months allowed to diagnose a persistent decrease in blood flow along the terminal branches of the upper rectal artery compared with preoperative values. When performed sphincterometry, there was no change in the parameters of the anal sphincter function compared to preoperative parameters.

Conclusion. The proposed method applying a fiber laser with a diode pump with a wavelength of 1940 nm makes it possible to affect transdermally the internal hemorrhoidal node without damaging the mucosa of the anal canal. The absence of postoperative wounds in the anal canal leads to a decrease in pain syndrome, and by day 7 there are no clinical manifestations of hemorrhoids. The method of laser destruction of internal hemorrhoids can be used in outpatient conditions and can improve the quality of life of patients in the early postoperative period.

Keywords: hemorrhoids, laser destruction, minimally invasive methods of hemorrhoid treatment, laser hemorrhoidoplasty, laser

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

For citation: Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Mukhin I.A., Ryndin A.N., Anarbaeva A.A. Laser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):70–78. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78>

Введение

Малоинвазивные методы стали приобретать все большее распространение в клинической практике. Одним из таких методов является лазерная деструкция внутренних геморроидальных узлов. История применения лазеров в лечении геморроя прослеживается с середины 80-х годов XX столетия, когда впервые стали использовать CO₂- и YAG-лазеры для выполнения эксцизионной геморроидэктомии. Однако это не позволило достичь снижения интенсивности послеоперационного болевого синдрома, сократить количество осложнений и сроки заживления ран по сравнению с традиционной геморроидэктомией по Миллигану — Моргану [1–6]. В связи с высокими экономическими затратами и отсутствием преимуществ применение лазеров в лечении геморроя было приостановлено.

Появление диодных лазеров для малоинвазивного лечения геморроя дало новый виток внедрения лазерных технологий в колопроктологии. В 2005 г. R. Salfi предложил использование лазера с длиной волны 980 нм для выполнения процедуры HeLP (Hemorrhoid Laser Procedure — лазерная дезартеризация геморроя), заключающейся

в лазерной дезартеризации конечных ветвей верхней прямокишечной артерии под контролем транскректального ультразвукового исследования с доплерографией. Эффективность метода составила 91 % [7]. Другую малоинвазивную методику лечения геморроя, основанную на деструкции внутренних геморроидальных узлов, впервые применил в 2006 г. A.F. Karahaliloğlu с помощью трансдермального доступа, также используя лазер с длиной волны 980 нм. Эффективность методики достигла 94,3 % [8]. В 2007 г. G. Weyand et al. представили результаты лазерной деструкции внутренних геморроидальных узлов интранодальным доступом с помощью диодного лазера с длиной волны 1470 нм, продемонстрировав эффективность метода в 86 % [9].

В настоящее время лазерная деструкция внутренних геморроидальных узлов выполняется с помощью лазеров различных длин волн — 810, 980, 1470 нм. Единый подход для оценки оптимального количества энергии, воздействующей на кавернозную ткань геморроидального узла, для достижения эффективной и безопасной деструкции не разработан. Эти обстоятельства послужили поводом

для проведения исследования по изучению эффективности и безопасности применения лазера с длиной волны 1940 нм с использованием различного количества энергии на внутренние геморроидальные узлы.

Материалы и методы исследования

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России проанализированы итоги исследования 60 пациентов с геморроем 2-й и 3-й стадий. В исследование были включены пациенты с наружным и внутренним геморроем 2–3-й стадии, 18 лет и старше, давшие информированное согласие на участие в исследовании и согласившиеся с предложенным планом обследования и лечения. Протокол был утвержден локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России от 23 декабря 2021 г. Данная работа служит продолжением ранее опубликованного исследования [10].

В исследование включены 20 (33,3 %) пациентов со 2-й стадией и 40 (66,7 %) — с 3-й стадией геморроя. Средний возраст — 38 (23–77) лет. Большинство составили мужчины (45 чел., 75 %). Медиана длительности анамнеза заболевания — 5 (0,3–20,0) лет. Измерение размеров внутренних геморроидальных узлов проводилось при помощи линейки (по типу штангенциркуля) в проекции 3, 7 и 11 часов и показало практически одинаковые величины: на 3 часах — 18 (11–28) мм, на 7 часах — 20 (10–27) мм, на 11 часах — 19 (10–27) мм.

Всем больным выполнено малоинвазивное лечение в объеме лазерной деструкции внутренних геморроидальных узлов с применением лазера с длиной волны 1940 нм. Это волоконный лазер с диодной накачкой (ООО НТО «ИРЭ-Полус»). Лазерная деструкция выполнена под местной анестезией у 27 (45 %) пациентов, под спинальной анестезией — у 33 (55 %).

Для выполнения лазерной деструкции применяли торцевой световод диаметром 0,55 мм с проводником, имеющим наружный диаметр 1,47 мм, в импульсном режиме, мощность подаваемой энергии — 7 ватт, импульс — 500 мс, пауза — 750 мс. На используемую нами методику получен патент на изобретение № 2785255 от 05.12.2022 «Способ лечения геморроя с применением волоконного лазера с длиной волны 1940 нм» (авторы: Кузьминов А.М., Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Батталова А.М.).

Техника операции. В положении больного для литотомии в просвет анального канала вводили окончательный аноскоп, на расстоянии 0,5–1,0 см от края ануса на коже перианальной области с помощью лазерного инструмента выполняли прокол, через который торцевой световод проводили подково-подслизисто во внутренний геморроидальный узел до его проксимального края. Правильное

расположение рабочей части лазерного инструмента определяли по пилотному лучу, находящемуся на торце лазерного волокна. После этого осуществляли подачу лазерной энергии, распространяя ее маятникообразными движениями, воздействуя на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла и на конечные ветви верхней прямокишечной артерии.

Контрольной точкой нашего исследования являлась оценка деструкции внутренних геморроидальных узлов и частоты развития рецидивов. Анализ интенсивности послеоперационного болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде осуществляли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 10 баллов. Проведена оценка причин развития послеоперационных осложнений.

Всем пациентам до операции и через 1, 3 и 6 месяцев после операции выполнена аноскопия с целью визуализации и измерения внутренних геморроидальных узлов. Для оценки скоростных показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии и площади внутренних геморроидальных узлов проведено трансректальное ультразвуковое исследование со спектрально-волновой доплерографией в импульсно-волновом и энергетическом режимах.

Для определения возможного воздействия лазерного излучения на запирающий аппарат прямой кишки всем пациентам до и через 30 дней после операции выполняли сфинктерометрию на комплексе WPM Solar (MMS, Нидерланды) с использованием неперфузионного датчика водного наполнения и накожных электродов. Методика заключалась в определении манометрических показателей тонуса анальных сфинктеров в покое и сократительной способности наружного сфинктера при волевом сокращении.

Для удобства анализа эффективности лечения и статистической обработки полученных данных в виде цифровых значений проведена оценка клинических проявлений геморроидальной болезни по балльной системе (табл. 1) [11].

С помощью опросника SF-36 анализировали качество жизни пациентов на 7-й и 30-й дни после операции.

Результаты исследования

У 3 (5 %) больных развилось интраоперационное кровотечение из внутреннего геморроидального узла. В двух случаях это осложнение было обусловлено травматизацией внутреннего геморроидального узла лазерным инструментом и выходом его в просвет кишки. Возникновение еще одного кровотечения было, вероятно, связано с недостаточным количеством энергии, воздействующей на кавернозную ткань геморроидального узла, однако, учитывая небольшой опыт применения данной методики, в настоящее время однозначно судить о причинах возникновения осложнения

Таблица 1. Распределение симптомов хронического геморроя по баллам

Table 1. Distribution of chronic hemorrhoids symptoms by points

Симптом Symptom	Частота появления Frequency of occurrence	Баллы Points
Чувство влажности Humidity feeling		1
Зуд, жжение, дискомфорт Itching, burning, discomfort		2
Чувство инородного тела Foreign body feeling		3
Кровь на туалетной бумаге Blood on toilet paper	А — 1–3 раза в неделю А — 1–3 times a week	4
	Б — более 3 раз в неделю В — > 3 times a week	5
Кровь выделяется каплями Blood released in drops	А — 1–3 раза в неделю А — 1–3 times a week	6
	Б — более 3 раз в неделю В — > 3 times a week	7
Выпадающие узлы вправляются при помощи ручного пособия Prolapse of nodes by a manual setting		8
Выпадающие узлы, вправляющиеся самостоятельно Prolapse of nodes, setting themselves		9
Кровь выделяется струйкой Blood released in stream	А — 1–3 раза в неделю А — 1–3 times a week	10
	Б — более 3 раз в неделю В — > 3 times a week	11

затруднительно. В связи с развитием кровотечений пациентам была выполнена геморроидэктомия.

У 5 (8,8 %) пациентов в раннем послеоперационном периоде возник тромбоз наружных геморроидальных узлов, что мы связываем с избыточным количеством переданной энергии, которая у данных пациентов составила от 501 до 600 Дж. У 2 (3,3 %) пациентов из них развилась острая задержка мочеиспускания. Во всех случаях проведена консервативная терапия с положительным эффектом.

Для определения возможных причин развития осложнений проведен однофакторный анализ, который учитывал стадию геморроидальной болезни, размеры геморроидальных узлов, количество энергии, переданной на каждый узел, и общее количество энергии. Анализ показал, что на развитие осложнений влияет количество энергии, переданной на отдельные узлы, а также общее количество энергии (табл. 2).

Для определения границ применяемого количества лазерной энергии, при которых повышается вероятность развития осложнений, нами проведен анализ ROC-кривых, который выявил точки отсечения (рис. 1).

На основании анализа ROC-кривых проведен однофакторный анализ, который показал, что при повышении передачи энергии в проекции 3 часов выше 165 Дж, в проекции 7 часов — выше 145 Дж, 11 часов — более 140 Дж, при повышении

общей энергии свыше 420 Дж увеличивается риск развития послеоперационных осложнений (табл. 3).

Послеоперационный болевой синдром оценивали по ВАШ (от 0 до 10 баллов). Уже ко 2-му дню после операции болевой синдром у 53 (93 %) больных не превышал 3 баллов, а к 7-му дню у 43 (75,4 %) пациентов соответствовал 0 баллов. Снижение интенсивности болевого синдрома наблюдалось и при акте дефекации: к 3-му дню у 42 (73,7 %) пациентов болевой синдром не превышал 3 баллов, а к 7-му дню — у 32 (56,1 %) пациентов отсутствовал.

С целью определения эффективности лазерной деструкции в послеоперационном периоде выполняли аноскопию для визуализации внутренних геморроидальных узлов и их измерение при помощи линейки (по типу штангенциркуля), которые показали, что определяемые до операции внутренние геморроидальные узлы уже через месяц после операции не визуализируются, как и через 3 и 6 месяцев после операции (рис. 2).

Через 1, 3 и 6 месяцев после операции выполнено трансректальное ультразвуковое исследование со спектрально-волновой доплерографией в импульсно-волновом и энергетическом режимах. Уже через 1 месяц после операции геморроидальные узлы не определялись, что сохранялось и через 6 месяцев после операции. С помощью доплерографии диагностировано снижение скоростных показателей кровотока в 2–3 раза.

Таблица 2. Однофакторный анализ определения причин осложнений лазерной субмукозной деструкции
 Table 2. Single-factor analysis for determining the causes of complications of laser submucosal destruction

Факторы Factors	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	p
Стадия геморроя 3/2 Hemorrhoid stage (3/2)	2,7 (0,3–25,0)	0,37
Общая энергия, Дж Total energy, J	1,02 (1,004–1,03)	0,01
Энергия, переданная на 3 часах, Дж Energy transmitted at 3 o'clock point, J	1,03 (1,004–1,05)	0,02
Энергия, переданная на 7 часах, Дж Energy transmitted at 7 o'clock point, J	1,02 (0,99–1,04)	0,15
Энергия, переданная на 11 часах, Дж Energy transmitted at 11 o'clock point, J	1,04 (1,014–1,07)	0,002
Размер геморроидального узла на 3 часах, см Size of the hemorrhoidal node at 3 o'clock point, cm	1,09 (0,9–1,3)	0,3
Размер геморроидального узла на 7 часах, см Size of the hemorrhoidal node at 7 o'clock point, cm	1,01 (0,9–1,2)	0,8
Размер геморроидального узла на 11 часах, см Size of the hemorrhoidal node at 11 o'clock point, cm	1,07 (0,9–1,3)	0,4

Примечание. ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал.

Note. OR — odds ratio; 95% CI — the 95 % confidence interval.

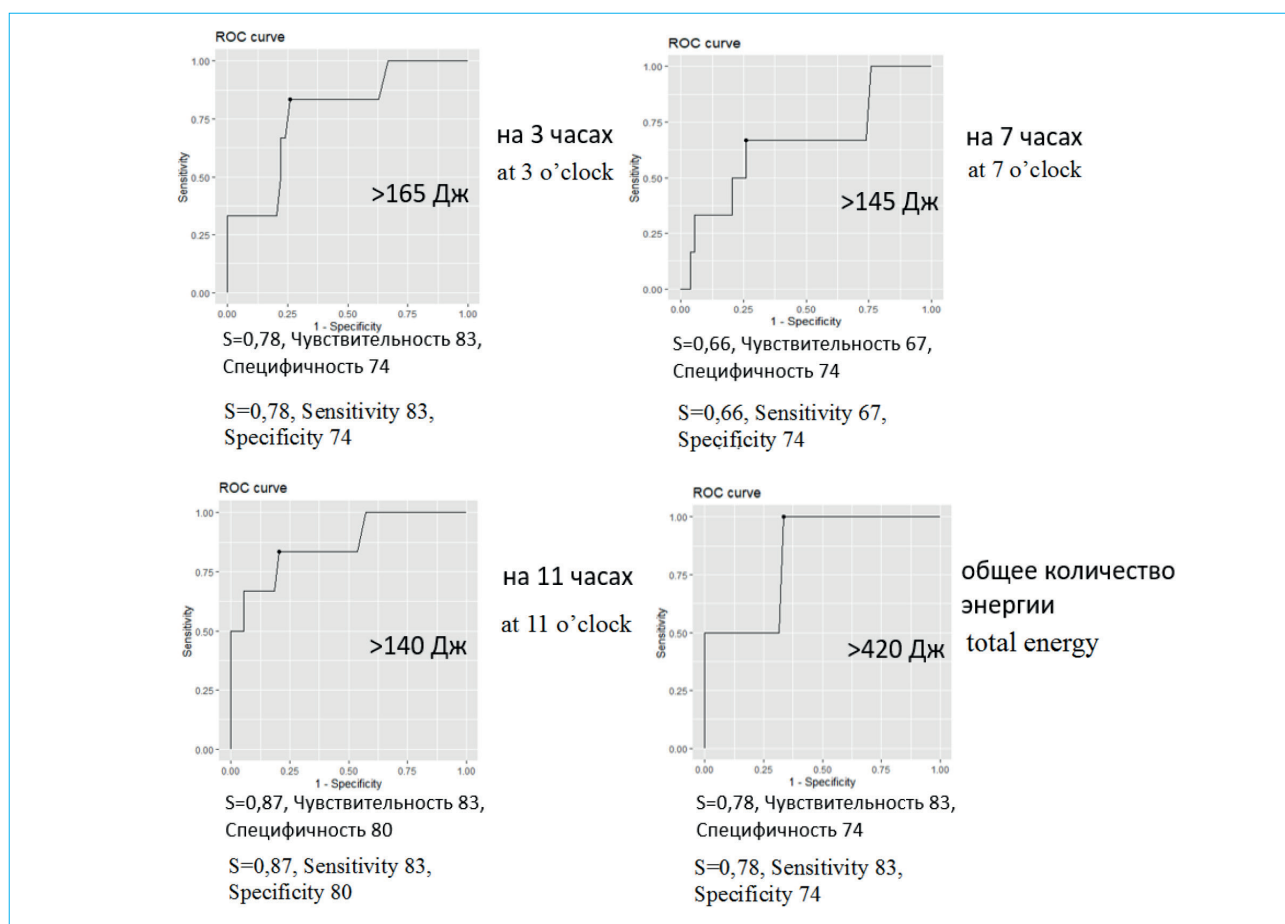


Рис. 1. ROC-кривые определения количества энергии, используемой для деструкции кавернозной ткани геморроидальных узлов, в проекции 3, 7 и 11 часов и в общем

Fig. 1. ROC curves for determining the amount of energy used for the destruction of cavernous tissue of hemorrhoids in the projection at 3, 7 and 11 o'clock points and in total

Таблица 3. Однофакторный анализ количества энергии, переданной на геморроидальный узел, с оценкой шансов развития осложнений

Table 3. Single-factor analysis of the amount of energy transferred to the hemorrhoidal node with an assessment of the chances of complications

Проекция геморроидального узла Projection of the hemorrhoidal node	Количество энергии, Дж Amount of energy, J	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)	<i>p</i>
3 часа 3 o'clock	> 165	14,0 (1,5–133,0)	0,020
7 часов 7 o'clock	> 145	5,7 (0,9–35,0)	0,050
11 часов 11 o'clock	> 140	20,0 (2,0–185,0)	0,001



Рис. 2. Аноскопия. Внутренний геморроидальный узел (стрелка) до операции размером 24 мм; геморроидальные узлы не визуализируются через 1 и 6 мес после операции

Fig. 2. Anoscopy. Internal hemorrhoid node (arrow) before surgery — 24 mm; hemorrhoids are not visualized 1 and 6 months after the surgery

Эффективность лазерной деструкции оценивали с помощью шкалы распределения симптомов геморроя по баллам (табл. 1). Медиана баллов к 7-му дню после операции составляла 3 (0–16) балла, в то время как до операции она соответствовала 18 (2–40) баллам, а через 1 месяц после операции медиана равна 0 (0–10), что сохраняется через 3 и 6 месяцев после операции — 0 (0–5) и 0 (0–2) баллов соответственно.

По данным сфинктерометрии, выполненной у 57 пациентов через 1 месяц после операции, ни у одного больного не отмечено снижения показателей тонуса анальных сфинктеров в покое и при волевом сокращении по сравнению с дооперационными величинами, что свидетельствует об отсутствии травматического воздействия применяемой методики на запирающий аппарат прямой кишки.

По шкале SF-36 до операции среднее значение баллов физического функционирования (PF) и психологического здоровья (MH) составляло 85,1 и 61,8 балла соответственно, а уже к 30-му

дню после операции эти показатели достоверно увеличились (91,8 и 77,3 балла; $p < 0,001$).

Обсуждение

В настоящее время на первый план лечения геморроидальной болезни выходят малоинвазивные методики, одной из которых является применение лазерной энергии. Большинство авторов отмечают легкую переносимость и высокую эффективность использования лазерных технологий в лечении геморроя. В настоящее время применяются лазеры с различной длиной волн — от 810 до 1940 нм. Применение лазерных технологий возможно по двум методикам: с воздействием лазерной энергии непосредственно на внутренний геморроидальный узел (трансназально) или с трансдермальным воздействием на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла и конечные ветви верхней прямой кишки.

В настоящем исследовании при использовании лазерного излучения с длиной волны 1940 нм послеоперационный болевой синдром ко 2-му дню у 93 % пациентов не превышает 3 баллов по ВАШ, а ранние послеоперационные осложнения, возникшие у 8,3 % пациентов, купированы консервативными мероприятиями. При оценке отдаленных результатов в сроке до 6 месяцев рецидивов заболевания выявлено не было.

L. Bruscianno et al. представили опыт лечения 50 пациентов с 2–3-й стадиями геморроидальной болезни по методике LHP (Laser Hemorrhoidoplasty) с применением диодного лазера с длиной волны 1470 нм. Пациенты были выписаны на следующий день после операции при отсутствии послеоперационных осложнений и незначительном уровне послеоперационного болевого синдрома. Интраоперационных осложнений не выявлено, болевой синдром, оцененный в течение суток после операции по 10-балльной шкале ВАШ, составил 2 балла. Все пациенты через 2 дня после операции смогли приступить к повседневной активности, при периоде наблюдения 8,6 месяца ни у одного пациента не было выявлено рецидива заболевания [12].

В исследование С.В. Васильева и соавт. были включены 65 человек с хроническим геморроем 2-й стадии (20 %) и 3-й стадии (80 %) по классификации Goligher. Всем пациентам выполнена лазерная подслизистая деструкция геморроидальных узлов с применением диодного лазера с длиной волны 1470 нм в импульсном режиме (время работы — 150 мс, время паузы — 50 мс) с мощностью излучения 7–8 Вт. У 54 (83, %) пациентов послеоперационный период протекал гладко. Послеоперационный болевой синдром в среднем

составил $3,0 \pm 0,2$ балла по ВАШ. Осложнения были отмечены у 11 (16,9 %) пациентов в раннем послеоперационном периоде. За время наблюдения рецидивов не зафиксировано [13].

K. Lakmali et al. проанализировали данные 19 исследований, в которые были включены 1937 пациентов, перенесших лазерную деструкцию геморроидальных узлов. Четырнадцать были проспективными исследованиями [14–25], четыре — рандомизированными контролируемые исследованиями [26–28] и одно — ретроспективным исследованием [29]. На основании проведенного анализа авторы пришли к выводу, что применение лазера в лечении геморроя 2-й и 3-й стадий позволяет снизить уровень болевого синдрома и при этом сопровождается удовлетворительными отдаленными результатами.

Выводы

Таким образом, использование лазерных технологий в лечении геморроя носит малоинвазивный характер, сопровождается минимальным послеоперационным болевым синдромом и позволяет достичь хорошего лечебного эффекта. Возможно выполнение методики под местной анестезией. Однако оптимальный объем передаваемой энергии, необходимый для достижения эффективного воздействия на кавернозную ткань внутреннего геморроидального узла и конечных ветвей верхней прямокишечной артерии, в настоящее время недостаточно изучен, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований. Настоящее исследование — одно из первых, свидетельствующее о возможности применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм для лечения пациентов с геморроем 2-й и 3-й стадий.

Литература / References

1. Wang J.Y., Chang-Chien C.R., Chen J.S., Lai C.R., Tang R.P. The role of lasers in hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(1):78–82. DOI: 10.1007/BF02050213
2. Smith L.E. Hemorrhoidectomy with lasers and other contemporary modalities. *Surg Clin North Am*. 1992;72(3):665–79. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)45740-3
3. Pandini L.C., Nahas S.C., Nahas C.S., Marques C.F., Sobrado C.W., Kiss D.R. Surgical treatment of haemorrhoidal disease with CO₂ laser and Milligan-Morgan cold scalpel technique. *Colorectal Dis*. 2006;8(7):592–5. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01023.x
4. Leff E.I. Hemorrhoidectomy — laser vs. nonlaser: Outpatient surgical experience. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(8):743–6. DOI: 10.1007/BF02050322
5. Chia Y.W., Darzi A., Speakman C.T., Hill A.D., Jameson J.S., Henry M.M. CO₂ laser haemorrhoidectomy — does it alter anorectal function or decrease pain compared to conventional haemorrhoidectomy? *Int J Colorectal Dis*. 1995;10(1):22–4. DOI: 10.1007/BF00337581
6. Senagore A., Mazier W.P., Luchtfeld M.A., MacKeigan J.M., Wengert T. Treatment of advanced hemorrhoidal disease: A prospective, randomized comparison of cold scalpel vs. contact Nd:YAG laser. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(11):1042–9. DOI: 10.1007/BF02047297
7. Salfi R.A. A new technique for ambulatory hemorrhoidal treatment. *Coloproctology*. 2009;31(2):99–103. DOI: 10.1007/s00053-009-0009-7
8. Karahaliloğlu A. First results after laser obliteration of first and second-degree hemorrhoids. *Coloproctology*. 2007;29(6):327–36. DOI: 10.1007/s00053-007-7029-y
9. Weyand G., Theis C.S., Fofana A.N., Rüdiger F., Gehrke T. Laserhemorrhoidoplasty with 1470 nm diode laser in the treatment of second to fourth degree hemorrhoidal disease — a cohort study with 497 patients. *Zentralbl Chir*. 2019;144(4):355–63. DOI: 10.1055/s-0043-120449
10. Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Майновская О.А., Трубачева Ю.Л., Фоменко О.Ю. и др. Возможность применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):63–72. [Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Mainovskaya O.A., Trubacheva Yu.L., Fomenko O.Yu., et al. The opportunity of using diode laser with the length of 1940 nm in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):63–72 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-63-72
11. Титов А.Ю., Костарев И.В., Благодарный Л.А., Болквадзе Э.Э., Хрюкин Р.Ю. Субмукозная лазерная термоабляция внутренних геморроидальных узлов.

- Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;3:89–96. [Titov A.Yu., Kostarev I.V., Blagodarny L.A., Bolkvadze E.E., Khryukin R.Yu. Submucosal laser ablation of internal hemorrhoids. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;3:89–96 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202003189
12. Bruscianno L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al. Post-operative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: Laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg*. 2020;72(3):851–7. DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
 13. Васильев С.В., Недозимованыи А.И., Попов Д.Е., Соркин Р.Г., Гор И.В. Лазерная подслизистая деструкция геморроидальных узлов у пациентов со 2–3 стадией хронического геморроя. *Колопроктология*. 2019;18(2): 21–6. [Vasiliev S.V., Nedozimovanyi A.I., Popov D.E., Sorkin R.G., Gor I.V. Laser submucosal destruction of chronic hemorrhoids stage II–III. *Koloproktologia*. 2019;18(2):21–6. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-2-21-26
 14. Lakmal K., Basnayake O., Jayarajah U., Samarasekera D.N. Clinical outcomes and effectiveness of laser treatment for hemorrhoids: A systematic review. *World J Surg*. 2021;45(4):1222–36. DOI: 10.1007/s00268-020-05923-2
 15. Mohammed A.F., Hussien Al-Sultani D.A., Flaifel Janabi H.M. A comparative study between laser hemorrhoidoplasty procedure and conventional hemorrhoidectomy. *Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences*. 2019;27(1):69–86.
 16. Alsisy A.A., Alkhateep Ya.M., Salem I.E. Comparative study between intrahemorrhoidal diode laser treatment and Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. *Menoufia Med J*. 2019;32(2):560–5. DOI: 10.4103/mmj.mmj_101_18
 17. Rahman A.Z., Rahman T., Hasan M., Chandra S. Haemorrhoidal LASER Procedure (HeLP) – A painless treatment for haemorrhoid. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons*. 2019;38(1):18–22. DOI: 10.3329/jbcps.v38i1.44684
 18. Crea N., Pata G., Lippa M., Chiesa D., Gregorini M.E., Gandolfi P. Hemorrhoidal laser procedure: Short- and long-term results from a prospective study. *Am J Surg*. 2014;208(1):21–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.020
 19. De Nardi P., Tamburini A.M., Gazzetta P.G., Lemma M., Pascariello A., Asteria C.R. Hemorrhoid laser procedure for second- and third-degree hemorrhoids: Results from a multicenter prospective study. *Tech Coloproctol*. 2016;20(7):455–9. DOI: 10.1007/s10151-016-1479-6
 20. Ram E., Bachar G.N., Goldes Y., Joubran S., Rath-Wolfson L. Modified Doppler-guided laser procedure for the treatment of second- and third-degree hemorrhoids. *Laser Ther*. 2018;27(2):137–42. DOI: 10.5978/islsm.18-OR-14
 21. Faes S., Pratsinis M., Hasler-Gehrer S., Keerl A., Nocito A. Short- and long-term outcomes of laser haemorrhoidoplasty for grade II–III haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis*. 2019;21(6):689–96. DOI: 10.1111/codi.14572
 22. Giamundo P., Braini A., Calabro' G., Crea N., De Nardi P., Fabiano F., et al. Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization with laser (HeLP): A prospective analysis of data from a multicenter trial. *Tech Coloproctol*. 2018;22(8):635–43. DOI: 10.1007/s10151-018-1839-5
 23. Maloku H., Gashi Z., Lazovic R., Islami H., Juniku-Shkolli A. Laser hemorrhoidoplasty procedure vs open surgical hemorrhoidectomy: A trial comparing 2 treatments for hemorrhoids of third and fourth degree. *Acta Inform Med*. 2014;22(6):365–7. DOI: 10.5455/aim.2014.22.365-367
 24. Maloku H., Lazovic R., Terziqi H. Laser hemorrhoidoplasty versus Milligan-Morgan hemorrhoidectomy: Short term outcome. *Vojnosanitetski pregled*. 2019;76(1):8–12. DOI: 10.2298/VSP170125070M
 25. Boarini P., Boarini L.R., Candelaria P.A., Lima E.M., Boarini M.R. LASER hemorrhoidal dearterialization. *J Coloproctol*. 2017;37(1):38–43. DOI: 10.1016/j.jcol.2016.12.001
 26. Giamundo P., Salfi R., Geraci M., Tibaldi L., Murru L., Valente M. The hemorrhoid laser procedure technique vs rubber band ligation: A randomized trial comparing 2 mini-invasive treatments for second- and third-degree hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(6):693–8. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182112d58
 27. Nazari M.S., Hedayati M.K. Comparison of intrahemorrhoidal coagulation with 980 nm diode laser and Milligan Morgan hemorrhoidectomy: A randomized clinical trial. *J Clin Res Gov*. 2015;4:1–4.
 28. Naderan M., Shoar S., Nazari M., Elsayed A., Mahmoodzadeh H., Khorgami Z. A randomized controlled trial comparing laser intra-hemorrhoidal coagulation and Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. *J Invest Surg*. 2017;30(5):325–31. DOI: 10.1080/08941939.2016.1248304
 29. Abdulkarim A., Misoi B., Gathege D. Laser hemorrhoidoplasty: Experience at Aga Khan University Hospital. *Ann African Surg*. 2020;17(2). DOI: 10.4314/aas.v17i2.8

Сведения об авторах

Фролов Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адия, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Information about the authors

Sergey A. Frolov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific and Educational work, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Трубачева Юлия Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Королик Вячеслав Юрьевич* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Богормистров Илья Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

Мухин Иван Анатольевич — врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: docmukhin@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976X>

Рыдин Арсений Николаевич — ординатор кафедры колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a.n.ryndin@yandex.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8755-6148>

Анарбаева Акбермет Алмазбековна — ординатор кафедры колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a.bermet_98@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4201-2208>

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Yuliya L. Trubacheva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Vyacheslav Yu. Korolik* — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Ilya S. Bogormistrov — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

Ivan A. Mukhin — Physician, Research Consultation Clinic, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: docmukhin@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976>

Arseniy N. Ryndin — Resident of the Department of Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: a.n.ryndin@yandex.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8755-6148>

Akbermet A. Anarbaeva — Resident of the Department of Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: a.bermet_98@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4201-2208>

Поступила: 02.12.2022 Принята: 20.03.2023 Опубликовано: 28.04.2023
Submitted: 02.12.2022 Accepted: 20.03.2023 Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Laser Submucous Destruction in the Treatment of Hemorrhoids

Sergey A. Frolov, Dmitry V. Vyshegorodtsev, Alexandr M. Kuzminov, Yuliya L. Trubacheva, Vyacheslav Yu. Korolik*, Ilya S. Bogormistrov, Ivan A. Mukhin, Arseniy N. Ryndin, Akbermet A. Anarbaeva

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology, Moscow, Russian Federation

Aim: to improve the results of treatment in patients with hemorrhoids of the 2nd and 3rd stages.

Materials and methods. The prospective study included 60 patients with hemorrhoids of the 2nd and 3rd stages. All patients underwent destruction of internal hemorrhoids with a fiber laser with a diode pump with a wavelength of 1940 nm. The technique is based on the effect of laser energy on the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node and on the terminal branches of the upper rectal artery. The efficiency of the destruction of internal hemorrhoids and the frequency of relapses of the disease were evaluated. The effectiveness of the proposed method was evaluated using anoscopy, measurement of the size of internal hemorrhoidal nodes, transrectal ultrasound with dopplerography. The analysis of the intensity of the pain syndrome, the consumption of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the assessment of the quality of life on the SF-36 scale was carried out. Sphincterometry was performed in all patients to determine the possible effect of laser radiation on the rectal locking apparatus. To assess the possible causes of complications, a single-factor analysis of the amount of energy transferred to each hemorrhoidal node and the total amount of energy spent on the operation was conducted.

Results. In all patients, by day 7 after surgery, the pain syndrome in 43 patients (75.4 %) corresponded to 0 points according to VAS. In 3 patients (5 %) intraoperative hemorrhage developed. In the early postoperative period, 5 patients (8.3 %) had 7 complications: 5 cases of thrombosis of the external hemorrhoidal node and 2 — of acute urinary retention. The conducted single-factor analysis showed the dependence of the development of complications on the energy transferred to each hemorrhoidal node and its total amount for the entire operation. In terms of up to 6 months, there were no signs of a return of the disease in any case (hemorrhoidal prolapse and blood discharge). The detected hemorrhoids before the operation, a month after the operation, were not visualized, which persisted after 6 months. The performed transrectal ultrasound examination with spectral-wave dopplerography for up to 6 months allowed to diagnose a persistent decrease in blood flow along the terminal branches of the upper rectal artery compared with preoperative values. When performed sphincterometry, there was no change in the parameters of the anal sphincter function compared to preoperative parameters.

Conclusion. The proposed method applying a fiber laser with a diode pump with a wavelength of 1940 nm makes it possible to affect transdermally the internal hemorrhoidal node without damaging the mucosa of the anal canal. The absence of postoperative wounds in the anal canal leads to a decrease in pain syndrome, and by day 7 there are no clinical manifestations of hemorrhoids. The method of laser destruction of internal hemorrhoids can be used in outpatient conditions and can improve the quality of life of patients in the early postoperative period.

Keywords: hemorrhoids, laser destruction, minimally invasive methods of hemorrhoid treatment, laser hemorrhoidoplasty, laser

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

For citation: Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Mukhin I.A., Ryndin A.N., Anarbaeva A.A. Laser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):70–78. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78>

Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя

С.А. Фролов, Д.В. Вышегородцев, А.М. Кузьминов, Ю.Л. Трубачева, В.Ю. Королик*, И.С. Богормистров, И.А. Мухин, А.Н. Рындин, А.А. Анамбаева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с геморроем 2-й и 3-й стадий.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 60 пациентов с геморроем 2-й и 3-й стадий. Всем пациентам выполнена деструкция внутренних геморроидальных узлов волоконным лазером с диодной накачкой с длиной волны 1940 нм. Методика основана на воздействии лазерной энергии на ка-

вернозную ткань внутреннего геморроидального узла и на конечные ветви верхней прямокишечной артерии. Эффективность деструкции внутренних геморроидальных узлов оценивали с помощью аноскопии, измерения размеров внутренних геморроидальных узлов, трансректального ультразвукового исследования с доплерографией, также оценивалась частота развития рецидивов заболевания. Проведен анализ интенсивности послеоперационного болевого синдрома, оценка количества использованных нестероидных противовоспалительных препаратов в раннем послеоперационном периоде и качества жизни по шкале SF-36. С целью определения возможного воздействия лазерного излучения на запирающий аппарат прямой кишки всем пациентам выполнена сфинктерометрия. Для оценки возможных причин развития осложнений был выполнен однофакторный анализ количества энергии, переданной на каждый геморроидальный узел, и общего количества энергии, затраченной на операцию.

Результаты. К 7-му дню после операции болевой синдром по визуальной аналоговой шкале у 43 (75,4 %) пациентов соответствовал 0 баллов. У 3 (5 %) пациентов развились интраоперационные кровотечения. В раннем послеоперационном периоде у 5 (8,3 %) пациентов возникло 7 осложнений: 5 случаев тромбоза наружных геморроидальных узлов и 2 случая острой задержки мочеиспускания. Проведенный однофакторный анализ показал зависимость развития осложнений от количества энергии, переданной на каждый геморроидальный узел, и ее общего количества за всю операцию. В сроки до 6 месяцев ни в одном случае не было признаков рецидива заболевания (выпадение геморроидальных узлов и выделение крови). Выявляемые до операции геморроидальные узлы уже через месяц после операции не визуализировались, что сохранялось и через 6 месяцев. Выполненное трансректальное ультразвуковое исследование со спектрально-волновой доплерографией в сроки до 6 месяцев позволило диагностировать стойкое снижение показателей кровотока по конечным ветвям верхней прямокишечной артерии по сравнению с дооперационными величинами. При выполнении сфинктерометрии не отмечено изменения параметров функции анальных сфинктеров по сравнению с дооперационными показателями.

Заключение. Предложенный нами метод с использованием волоконного лазера с диодной накачкой с длиной волны 1940 нм дает возможность трансдермально воздействовать на внутренний геморроидальный узел без повреждения слизистой оболочки анального канала. Отсутствие послеоперационных ран в анальном канале приводит к снижению болевого синдрома и уже к 7-му дню после операции — к отсутствию клинических проявлений геморроидальной болезни. Метод лазерной деструкции внутренних геморроидальных узлов может быть использован в амбулаторных условиях и позволяет улучшить качество жизни пациентов в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: геморрой, лазерная деструкция, малоинвазивные методы лечения геморроя, лазерная геморроидопластика, лазер

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С., Мухин И.А., Рындин А.Н., Анарбаева А.А. Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):70–78. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78>

Introduction

Minimally invasive methods have become increasingly common in clinical practice. One of these methods is laser destruction of internal hemorrhoids. The history of the use of lasers in the treatment of hemorrhoids can be traced back to the mid-80s of the twentieth century, when CO₂ and YAG lasers were first used to perform excisional hemorrhoidectomy. However, this did not allow to achieve a decrease in the intensity of postoperative pain syndrome, to reduce the number of complications and the time of wound healing in comparison with the traditional Milligan — Morgan hemorrhoidectomy [1–6]. Due to high economic costs and lack of benefits, the use of lasers in the treatment of hemorrhoids was suspended.

The emergence of diode lasers for minimally invasive treatment of hemorrhoids has given a new round of laser technology implementation in coloproctology. In 2005, R. Salfi proposed the use of a laser with a wavelength of 980 nm to perform the HeLP procedure (Hemorrhoid Laser Procedure — laser desarterization

of hemorrhoids), which consists in laser desarterization of the terminal branches of the superior rectal artery under the control of transrectal ultrasound with dopplerography. The effectiveness of the method was 91 % [7]. Another minimally invasive technique for the treatment of hemorrhoids, based on the destruction of internal hemorrhoids, was first used in 2006 by A.F. Karahaliloğlu by transdermal access, also using a 980 nm laser. The effectiveness of the technique reached 94.3 % [8]. In 2007 G. Weyand et al. presented the results of laser destruction of internal hemorrhoids by intranodal access using a diode laser with a wavelength of 1470 nm, demonstrating the effectiveness of the method in 86 % [9].

Currently, laser destruction of internal hemorrhoids is performed applying lasers of various wavelengths — 810 nm, 980 nm, 1470 nm. A unified approach to assess the optimal amount of energy acting on the cavernous tissue of the hemorrhoid to achieve effective and safe destruction has not been developed. These circumstances gave rise to a study of the effectiveness and safety of using a laser with a

wavelength of 1940 nm applying different amounts of energy on internal hemorrhoids.

Materials and methods

Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology has accumulated experience in treating of 60 patients with hemorrhoids of stages 2 and 3. The study included patients with external and internal hemorrhoids of stages 2 and 3, 18 years and older, who gave informed consent to participate in the study and agreed with the proposed examination and treatment plan. The protocol was approved by the local ethics committee of Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology on December 23, 2021. This work is a continuation of the previously published research [10].

The study included 20 patients (33.3 %) with stage 2 and 40 (66.7 %) – with stage 3 hemorrhoids. The average age was 38 (23–77) years. The majority of patients were males – 45 (75 %). The median duration of the disease history was 5 (0.3–20.0) years. Measuring the size of internal hemorrhoids in the projection of 3, 7 and 11 o'clock positions showed almost the same values: at 3 o'clock – 18 (11–28) mm, at 7 o'clock – 20 (10–27) mm, at 11 o'clock – 19 (10–27) mm.

All patients underwent minimally invasive treatment in the amount of laser destruction of internal hemorrhoids applying a laser with a wavelength of 1940 nm. This is a diode-pumped fiber laser doped with thulium ions (Scientific and Technical Organization “IRE-Polus”). Laser destruction was performed under local anesthesia in 27 patients (45 %), under spinal anesthesia – in 33 (55 %).

To perform laser destruction, an end light guide with a diameter of 0.55 mm with a conductor having an outer diameter of 1.47 mm was used in pulsed mode, the power of the supplied energy was 7 Watts, a pulse – 500 ms, a pause – 750 ms. Patent for invention No. 2785255 as of 05.12.2022 was obtained for the technique we used (“A method of treating hemorrhoids using a fiber laser with a wavelength of 1940 nm” by Kuzminov A.M., Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., Battalova A.M.).

Operative technique. In the patient's position for lithotomy, a terminal anoscope was inserted into the lumen of the anal canal, at a distance of 0.5–1.0 cm from the edge of the anus on the skin of the perianal area, a puncture was performed using a laser instrument, through which the end light guide was carried subcutaneously-submucosally into the internal hemorrhoidal node to its proximal edge. The correct location was determined by the pilot ray located at the end of the laser fiber. After that, laser energy was supplied, spreading it with pendulum-like movements, affecting the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node and the terminal branches of the upper rectal artery.

The control points of our study were the assessment of the destruction of internal hemorrhoids and the frequency of relapses. The analysis of the intensity of postoperative pain syndrome in the early postoperative period was carried out on a visual analog scale (VAS) from 0 to 10 points. The consumption of NSAIDs was taken into account: when a pronounced pain syndrome occurred, intramuscular injections of ketoprofen solution (50 mg/mL) were performed for the purpose of anesthesia.

The causes of postoperative complications were also assessed.

All patients underwent endoscopy before surgery and in 1, 3 and 6 months after surgery to visualize and measure internal hemorrhoids. To assess the velocity parameters of blood flow along the terminal branches of the upper rectal artery and the area of internal hemorrhoids, transrectal ultrasound with spectral-wave dopplerography in pulse-wave and energy modes was performed.

To determine the possible effect of laser radiation on the rectal locking apparatus, sphincterometry was performed on the WPM Solar complex (MMS, Netherlands) in all patients before the surgery and 30 day after with the use of a non-perfusion sensor of water filling and cutaneous electrodes. The method consisted in determining the manometric parameters of the tone of the anal sphincters at rest and the contractile ability of the external sphincter with voluntary contraction.

For the convenience of analyzing the effectiveness of treatment and statistical processing of the data obtained in the form of numerical values, the clinical manifestations of hemorrhoidal disease were evaluated according to a point system (Table 1) [11].

The SF-36 questionnaire was used to analyze the quality of life of patients on days 7 and 30 after the surgery.

Results

Three patients (5 %) developed intraoperative bleeding from an internal hemorrhoid. In two cases, this complication was caused by the traumatization of the internal hemorrhoidal node with a laser instrument and its exit into the lumen of the intestine. The occurrence of another bleeding was most likely due to an insufficient amount of energy acting on the cavernous tissue of the hemorrhoidal node, however, given the little experience of using this technique, it is currently difficult to unambiguously judge the causes of the complication. Due to the occurrence of bleeding, patients underwent hemorrhoidectomy.

In 5 patients (8.8 %), thrombosis of external hemorrhoids occurred in the early postoperative period, which we associate with an excessive amount of transferred energy, which in these patients ranged from 501 to 600 J. Two of these patients (3.3 %) developed acute urinary retention. In all cases, conservative therapy with a positive effect was carried out.

Table 1. Distribution of chronic hemorrhoids symptoms by points

Таблица 1. Распределение симптомов хронического геморроя по баллам

Symptom Симптом	Frequency of occurrence Частота появления	Points Баллы
Humidity feeling Чувство влажности		1
Itching, burning, discomfort Зуд, жжение, дискомфорт		2
Foreign body feeling Чувство инородного тела		3
Blood on toilet paper Кровь на туалетной бумаге	A — 1–3 times a week А — 1–3 раза в неделю	4
	B — > 3 times a week Б — более 3 раз в неделю	5
Blood released in drops Кровь выделяется каплями	A — 1–3 times a week А — 1–3 раза в неделю	6
	B — > 3 times a week Б — более 3 раз в неделю	7
Prolapse of nodes by a manual setting Выпадающие узлы вправляются при помощи ручного пособия		8
Prolapse of nodes, setting themselves Выпадающие узлы, вправляющиеся самостоятельно		9
Blood released in stream Кровь выделяется струйкой	A — 1–3 times a week А — 1–3 раза в неделю	10
	B — > 3 times a week Б — более 3 раз в неделю	11

To determine the possible causes of complications, a single-factor analysis was carried out, which took into account the stage of hemorrhoidal disease, the size of hemorrhoids, the amount of energy transferred to each node and the total amount of energy. The analysis showed that the development of complications is affected by the amount of energy transferred to individual nodes, as well as the total amount of energy (Table 2).

To determine the limits of the amount of laser energy used, at which the probability of complications increases, we conducted an analysis of ROC curves, which revealed cut-off points (Figure 1).

Based on the analysis of ROC curves, a single-factor analysis was carried out, which showed that with an increase in energy transfer in the projection at 3 o'clock above 165 J, at 7 o'clock — over 145 J, at 11 o'clock — over 140 J, total energy — over 420 J, the risk of postoperative complications increases (Table 3).

Postoperative pain syndrome was assessed by VAS (from 0 to 10 points), by day 2 after surgery, the pain syndrome in 53 patients (93 %) did not exceed 3 points, and by day 7 in 43 patients (75.4 %) it corresponded to 0 points. A decrease in the intensity of the pain syndrome was also observed during the act of defecation, so by day 3 in 42 patients (73.7 %) the pain syndrome did not exceed 3 points, and by day 7 in 32 patients (56.1 %) it was absent.

In the postoperative period, the consumption of NSAIDs was recorded, by day 2 after the operation, the consumption of drugs did not exceed 40 mg per day, and by day 7 after the operation, no patient needed anesthesia.

In order to determine the effectiveness of laser destruction in the postoperative period, anoscopy was performed to visualize internal hemorrhoids and their measurement using a ruler (according to the type of calipers), which showed that the internal hemorrhoids determined before the operation were not visualized a month after the operation, as well as in 3 and 6 months after the operation (Figure 2).

One, three and six months after the operation, transrectal ultrasound was performed with spectral-wave dopplerography in pulse-wave and energy modes. Already 1 month after the operation, hemorrhoids were not detected, which persisted by month 6 after the operation. Via dopplerography, a 2–3-fold decrease in blood flow rates was diagnosed.

The efficacy of laser destruction was evaluated using a scale of distribution of hemorrhoid symptoms by points. The median score by day 7 after the surgery was 3 (0–16) points, while before surgery it corresponded to 18 (2–40) points, and by first month after the surgery the median was 0 (0–10), which persisted 3 and 6 months after the surgery — 0 (0–5) and 0 (0–2) points correspondingly (Table 1).

Table 2. Single-factor analysis for determining the causes of complications of laser submucous destruction

Таблица 2. Однофакторный анализ определения причин осложнений лазерной субмукозной деструкции

Factors Факторы	OR (95% CI) ОИШ (95% ДИ)	p
Hemorrhoid stage (3/2) Стадия геморроя 3/2	2.7 (0.3–25.0)	0.37
Total energy, J Общая энергия, Дж	1.02 (1.004–1.03)	0.01
Energy transmitted at 3 o'clock point, J Энергия, переданная на 3 часах, Дж	1.03 (1.004–1.05)	0.02
Energy transmitted at 7 o'clock point, J Энергия, переданная на 7 часах, Дж	1.02 (0.99–1.04)	0.15
Energy transmitted at 11 o'clock point, J Энергия, переданная на 11 часах, Дж	1.04 (1.014–1.07)	0.002
Size of the hemorrhoidal node at 3 o'clock point, cm Размер геморроидального узла на 3 часах, см	1.09 (0.9–1.3)	0.3
Size of the hemorrhoidal node at 7 o'clock point, cm Размер геморроидального узла на 7 часах, см	1.01 (0.9–1.2)	0.8
Size of the hemorrhoidal node at 11 o'clock point, cm Размер геморроидального узла на 11 часах, см	1.07 (0.9–1.3)	0.4

Note. OR — odds ratio; 95% CI — the 95 % confidence interval.

Примечание. ОИШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95%-ный доверительный интервал.

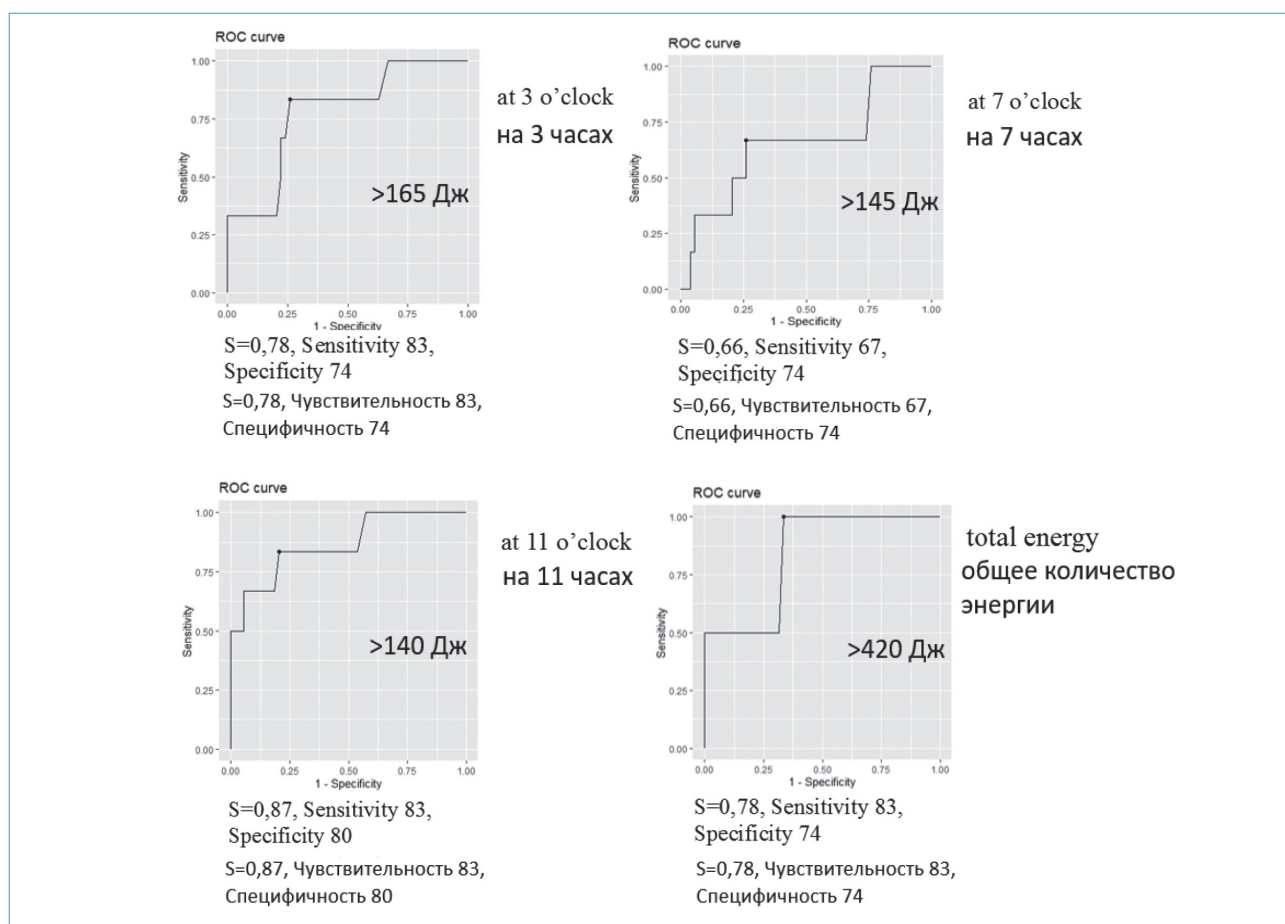


Fig. 1. ROC curves for determining the amount of energy used for the destruction of cavernous tissue of hemorrhoids in the projection at 3, 7 and 11 o'clock points and in total

Рис. 1. ROC-кривые определения количества энергии, используемой для деструкции кавернозной ткани геморроидальных узлов, в проекции 3, 7 и 11 часов и в общем

Table 3. Single-factor analysis of the amount of energy transferred to the hemorrhoidal node with an assessment of the chances of complications

Таблица 3. Однофакторный анализ количества энергии, переданной на геморроидальный узел, с оценкой шансов развития осложнений

Projection of the hemorrhoidal node Проекция геморроидального узла	Amount of energy, J Количество энергии, Дж	OR (95% CI) ОШ (95% ДИ)	<i>p</i>
3 o'clock 3 часа	> 165	14.0 (1.5–133.0)	0.020
7 o'clock 7 часов	> 145	5.7 (0.9–35.0)	0.050
11 o'clock 11 часов	> 140	20.0 (2.0–185.0)	0.001



Fig. 2. Anoscopy. Internal hemorrhoid node (arrow) before surgery — 24 mm; hemorrhoids are not visualized 1 and 6 months after the surgery

Рис. 2. Аноскопия. Внутренний геморроидальный узел (стрелка) до операции размером 24 мм; геморроидальные узлы не визуализируются через 1 и 6 мес после операции

According to the data of sphincterometry performed in 57 patients, none of the patients showed a decrease in indicators compared to preoperative values, which indicates that the technique used is not traumatic and there is no laser effect on the rectal locking apparatus.

According to the SF-36 scale before surgery, the average value of physical functioning (PF) and mental health (MH) scores was 85.1 and 61.8 points, and by day 30 after surgery, these indicators significantly increased (91.8 and 77.3 points; $p < 0.001$).

Discussion

Minimally invasive methods in the treatment of hemorrhoids are currently coming to the fore in the treatment of hemorrhoidal disease. One of such techniques is the use of laser energy. Most authors note the easy tolerability and high efficiency of using laser technologies in the treatment of hemorrhoids. However, lasers with different wavelengths from 810

to 1940 nm are currently used. The use of laser technologies is possible by two methods with the effect of laser energy directly on the internal hemorrhoidal node (transnodally) and transdermally affecting the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node and the terminal branches of the upper rectal artery. When using laser radiation with a wavelength of 1940 nm, the postoperative pain syndrome by day 2 in 93 % of patients does not exceed 3 points according to VAS, and early postoperative complications that occurred in 8.3 % of patients were stopped by conservative measures. When assessing the long-term results for up to 6 months, no relapses of the disease were detected.

L. Brusciano et al. presented the experience of treating 50 patients with stage 2–3 hemorrhoidal disease using the LHP (Laser HemorrhoidoPlasty) technique using a diode laser with a wavelength of 1470 nm. The patients were discharged the next day after surgery in the absence of postoperative complications and an insignificant level of postoperative

pain syndrome. According to the author, no intra-operative complications were detected, the pain syndrome assessed within a day after the operation on a 10-point scale was 2 points. All patients were able to start daily activity 2 days after surgery, with a follow-up period of 8.6 months, no relapse of the disease was detected in any patient [12].

In the research work of A.I. Nedozimovanyi et al., 65 patients with chronic hemorrhoids of stage 2 (20 %) and stage 3 (80 %) according to the Goligher classification were included. All patients underwent laser submucosal destruction of hemorrhoids using a diode laser with a wavelength of 1470 nm in pulsed mode (operating time – 150 ms, pause time – 50 ms); with radiation power of 7–8 Watts. In 54 patients (83 %), the postoperative period proceeded smoothly. Postoperative pain syndrome, on average, was 3 ± 0.2 points according to VAS. Complications were noted in 11 patients (16.9 %) in the early postoperative period. No relapses were recorded during the observation period [13].

Lakmali K. et al. analyzed data from 19 studies, which included 1937 patients who underwent laser destruction of hemorrhoids. Fourteen of those

studies were prospective ones [14–25], four – randomized control studies [26–28] and one was a retrospective study [29]. Based on the analysis, the authors concluded that the use of laser in the treatment of hemorrhoids of stages 2 and 3 allows to reduce the level of pain syndrome and at the same time is accompanied by satisfactory long-term results.

Conclusion

Thus, the use of laser technologies in the treatment of hemorrhoids is minimally invasive, accompanied by minimal postoperative pain syndrome and allows achieving a good therapeutic effect. It is also possible to perform the technique under local anesthesia. However, the optimal amount of transmitted energy required to achieve an effective impact on the cavernous tissue of the internal hemorrhoidal node and the terminal branches of the upper rectal artery is currently insufficiently studied, which dictates the need for further research. This study is one of the first to indicate the possibility of using a diode laser with a wavelength of 1940 nm for the treatment of patients with hemorrhoids of stages 2 and 3.

References / Литература

1. Wang J.Y., Chang-Chien C.R., Chen J.S., Lai C.R., Tang R.P. The role of lasers in hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(1):78–82. DOI: 10.1007/BF02050213
2. Smith L.E. Hemorrhoidectomy with lasers and other contemporary modalities. *Surg Clin North Am*. 1992;72(3):665–79. DOI: 10.1016/s0039-6109(16)45740-3
3. Pandini L.C., Nahas S.C., Nahas C.S., Marques C.F., Sobrado C.W., Kiss D.R. Surgical treatment of haemorrhoidal disease with CO₂ laser and Milligan-Morgan cold scalpel technique. *Colorectal Dis*. 2006;8(7):592–5. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2006.01023.x
4. Leff E.I. Hemorrhoidectomy – laser vs. nonlaser: Outpatient surgical experience. *Dis Colon Rectum*. 1992;35(8):743–6. DOI: 10.1007/BF02050322
5. Chia Y.W., Darzi A., Speakman C.T., Hill A.D., Jameson J.S., Henry M.M. CO₂ laser haemorrhoidectomy – does it alter anorectal function or decrease pain compared to conventional haemorrhoidectomy? *Int J Colorectal Dis*. 1995;10(1):22–4. DOI: 10.1007/BF00337581
6. Senagore A., Mazier W.P., Luchtefeld M.A., MacKeigan J.M., Wengert T. Treatment of advanced hemorrhoidal disease: A prospective, randomized comparison of cold scalpel vs. contact Nd:YAG laser. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(11):1042–9. DOI: 10.1007/BF02047297
7. Salfi R.A. A new technique for ambulatory hemorrhoidal treatment. *Coloproctology*. 2009;31(2):99–103. DOI: 10.1007/s00053-009-0009-7
8. Karahaliloğlu A. First results after laser obliteration of first and second-degree hemorrhoids. *Coloproctology*. 2007;29(6):327–36. DOI: 10.1007/s00053-007-7029-y
9. Weyand G., Theis C.S., Fofana A.N., Rüdiger F., Gehrke T. Laserhemorrhoidoplasty with 1470 nm diode laser in the treatment of second to fourth degree hemorrhoidal disease – a cohort study with 497 patients. *Zentralbl Chir*. 2019;144(4):355–63. DOI: 10.1055/s-0043-120449
10. Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Майновская О.А., Трубаева Ю.Л., Фоменко О.Ю. и др. Возможность применения диодного лазера с длиной волны 1940 нм в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):63–72. [Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Mainovskaya O.A., Trubacheva Yu.L., Fomenko O.Yu., et al. The opportunity of using diode laser with the length of 1940 nm in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):63–72 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-63-72
11. Тутов А.Ю., Костарев И.В., Благодарный Л.А., Болквадзе Э.Э., Хрюкин Р.Ю. Субмукозная лазерная термоабляция внутренних геморроидальных узлов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;3:89–96. [Titov A.Yu., Kostarev I.V., Blagodarny L.A., Bolkvadze E.E., Khryukin R.Yu. Submucosal laser ablation of internal hemorrhoids. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2020;3:89–96 (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202003189
12. Bruscianno L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al. Post-operative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: Laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg*. 2020;72(3):851–7. DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
13. Васильев С.В., Недозимованый А.И., Попов Д.Е., Соркин Р.Г., Гор И.В. Лазерная подслизистая деструкция геморроидальных узлов у пациентов со 2–3 стадией хронического геморроя. *Колопроктология*. 2019;18(2):21–6. [Vasiliev S.V., Nedozimovanyi A.I., Popov D.E., Sorokin R.G., Gor I.V. Laser submucosal destruction of chronic hemorrhoids stage II–III. *Koloproktologia*. 2019;18(2):21–6. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-2-21-26
14. Lakmal K., Basnayake O., Jayarajah U., Samarasekera D.N. Clinical outcomes and effectiveness of laser treatment for hemorrhoids: A systematic review. *World J Surg*. 2021;45(4):1222–36. DOI: 10.1007/s00268-020-05923-2
15. Mohammed A.F., Hussien Al-Sultani D.A., Flaifel Janabi H.M. A comparative study between laser hemorrhoidoplasty procedure and conventional hemorrhoidectomy. *Journal of University of Babylon for Pure and Applied Sciences*. 2019;27(1):69–86.

16. Alsisy A.A., Alkhateep Ya.M., Salem I.E. Comparative study between intrahemorrhoidal diode laser treatment and Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. *Menoufia Med J.* 2019;32(2):560–5. DOI: 10.4103/mmj.mmj_101_18
17. Rahman A.Z., Rahman T., Hasan M., Chandra S. Haemorrhoidal LASER Procedure (HeLP) – A painless treatment for haemorrhoid. *Journal of Bangladesh College of Physicians and Surgeons.* 2019;38(1):18–22. DOI: 10.3329/jbcp.v38i1.44684
18. Crea N., Pata G., Lippa M., Chiesa D., Gregorini M.E., Gandolfi P. Hemorrhoidal laser procedure: Short- and long-term results from a prospective study. *Am J Surg.* 2014;208(1):21–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.020
19. De Nardi P., Tamburini A.M., Gazzetta P.G., Lemma M., Pascariello A., Asteria C.R. Hemorrhoid laser procedure for second- and third-degree hemorrhoids: Results from a multicenter prospective study. *Tech Coloproctol.* 2016;20(7):455–9. DOI: 10.1007/s10151-016-1479-6
20. Ram E., Bachar G.N., Goldes Y., Joubran S., Rath-Wolfson L. Modified Doppler-guided laser procedure for the treatment of second- and third-degree hemorrhoids. *Laser Ther.* 2018;27(2):137–42. DOI: 10.5978/islsm.18-OR-14
21. Faes S., Pratsinis M., Hasler-Gehrer S., Keerl A., Nocito A. Short- and long-term outcomes of laser haemorrhoidoplasty for grade II–III haemorrhoidal disease. *Colorectal Dis.* 2019;21(6):689–96. DOI: 10.1111/codi.14572
22. Giamundo P., Braini A., Calabro' G., Crea N., De Nardi P., Fabiano F., et al. Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization with laser (HeLP): A prospective analysis of data from a multicenter trial. *Tech Coloproctol.* 2018;22(8):635–43. DOI: 10.1007/s10151-018-1839-5
23. Maloku H., Gashi Z., Lazovic R., Islami H., Juniku-Shkolli A. Laser hemorrhoidoplasty procedure vs open surgical hemorrhoidectomy: A trial comparing 2 treatments for hemorrhoids of third and fourth degree. *Acta Inform Med.* 2014;22(6):365–7. DOI: 10.5455/aim.2014.22.365-367
24. Maloku H., Lazovic R., Terziqi H. Laser hemorrhoidoplasty versus Milligan-Morgan hemorrhoidectomy: Short term outcome. *Vojnosanitetski pregled.* 2019;76(1):8–12. DOI: 10.2298/VSP170125070M
25. Boarini P., Boarini L.R., Candelaria P.A., Lima E.M., Boarini M.R. LASER hemorrhoidal dearterialization. *J Coloproctol.* 2017;37(1):38–43. DOI: 10.1016/j.jcol.2016.12.001
26. Giamundo P., Salfi R., Geraci M., Tibaldi L., Murru L., Valente M. The hemorrhoid laser procedure technique vs rubber band ligation: A randomized trial comparing 2 mini-invasive treatments for second- and third-degree hemorrhoids. *Dis Colon Rectum.* 2011;54(6):693–8. DOI: 10.1007/DCR.0b013e3182112d58
27. Nazari M.S., Hedayati M.K. Comparison of intrahemorrhoidal coagulation with 980 nanometer diode laser and Milligan Morgan hemorrhoidectomy: A randomized clinical trial. *J Clin Res Gov.* 2015;4:1–4.
28. Naderan M., Shoar S., Nazari M., Elsayed A., Mahmoodzadeh H., Khorgami Z. A randomized controlled trial comparing laser intra-hemorrhoidal coagulation and Milligan-Morgan hemorrhoidectomy. *J Invest Surg.* 2017;30(5):325–31. DOI: 10.1080/08941939.2016.1248304
29. Abdulkarim A., Misoi B., Gathege D. Laser hemorrhoidoplasty: Experience at Aga Khan University Hospital. *Ann African Surg.* 2020;17(2). DOI: 10.4314/aas.v17i2.8

Information about the authors

Sergey A. Frolov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Scientific and Educational work, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gncr.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Chief of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gncr.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Yuliya L. Trubacheva — Dr. Sci. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostics Department, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.
Contact information: info@gncr.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Сведения об авторах

Фролов Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gncr.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4697-2839>

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7544-4752>

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gncr.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-1843>

Трубачева Юлия Леонидовна — доктор медицинских наук, руководитель отдела ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gncr.ru;
123423, г. Москва, ул. Салыма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8403-195X>

Vyacheslav Yu. Korolik* — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Inpatient Replacement Technologies, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Ilya S. Bogormistrov — Cand. Sci. (Med.), Coloproctologist, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

Ivan A. Mukhin — Physician, Research Consultation Clinic, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: docmukhin@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976>

Arseniy N. Ryndin — Resident of the Department of Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: a.n.ryndin@yandex.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8755-6148>

Akbermet A. Anarbaeva — Resident of the Department of Coloproctology, Ryzhikh National Medical Research Center of Coloproctology.

Contact information: a.bermet_98@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4201-2208>

Королик Вячеслав Юрьевич* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-5929>

Богормистров Илья Сергеевич — кандидат медицинских наук, врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dr.bogormistrov@ya.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9970-052X>

Мухин Иван Анатольевич — врач-колопроктолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: docmukhin@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9219-6976X>

Рындин Арсений Николаевич — ординатор кафедры колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: a.n.ryndin@yandex.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8755-6148>

Анарбаева Акбермет Алмазбековна — ординатор кафедры колопроктологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: a.bermet_98@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адилья, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4201-2208>

Submitted: 02.12.2022 Accepted: 20.03.2023 Published: 28.04.2023
Поступила: 02.12.2022 Принята: 20.03.2023 Опубликовано: 28.04.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль адеметионина в терапии

Е.Н. Широкова*

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

Цель исследования: рассмотреть особенности патогенеза внутрипеченочного холестаза (ВПХ) при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также место адеметионина в терапии данного состояния. Основные положения. НАЖБП — самое частое хроническое диффузное заболевание печени с неуклонной тенденцией к росту в связи с увеличением числа людей с избыточной массой тела, ожирением и метаболической дисрегуляцией. В 30 % случаев у больных НАЖБП выявляют сопутствующий внутрипеченочный холестаз (ВПХ), который ассоциирован с более активным течением болезни и возможным ухудшением прогноза этих пациентов. Существенную роль в развитии НАЖБП в настоящее время отводят нарушению метаболизма в жировой ткани и гепатоцитах, дисбиозу кишечника и наследственным факторам. У пациентов с НАЖБП большинство случаев ВПХ связано с функциональным холестазом. ВПХ при НАЖБП ассоциирован с повышением риска фиброза печени и смерти от всех причин. Адеметионин при заболеваниях печени способен восстанавливать активность процессов транسمетилирования, а также улучшать реологические свойства мембран гепатоцитов. Терапия адеметионином у пациентов с ВПХ была ассоциирована с уменьшением концентрации билирубина в сыворотке, а также активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, на этом фоне отмечали снижение выраженности клинических признаков, включая кожный зуд. Учитывая клиническую эффективность адеметионина при ВПХ на фоне НАЖБП, применение препарата включено в национальные клинические рекомендации.

Заключение. Применение адеметионина у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ВПХ патогенетически обосновано и может быть эффективным в клинической практике.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, внутрипеченочный холестаз, S-аденозилметионин

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Широкова Е.Н. Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль адеметионина в терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):79–86. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-79-86>

Intrahepatic Cholestasis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Role of Ademetionine in Treatment

Yelena N. Shirokova*

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

Aim: to evaluate features of intrahepatic cholestasis (IHC) pathogenesis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as role of ademetionine in treatment of this condition.

Key statements. NAFLD is the most frequent chronic diffuse liver disease. Increase in proportion of people with excess weight, obesity, and metabolic dysregulation leads to higher rates of NAFLD. Concomitant IHC is present in 30 % of NAFLD patients, while it is associated with more active disease course and possible worsening of prognosis. Impairment of adipocyte and hepatocyte metabolism, gut dysbiosis, and inherent factors are recognized as significant factors for NAFLD development. In NAFLD patients most of IHC cases are related to functional cholestasis. IHC in NAFLD is associated with increased risks of fibrosis and all-cause death. Ademetionine may restore transmethylation and improve rheologic properties of hepatocyte membranes in liver disease. In IHC patients treatment with ademetionine led to decreased serum bilirubin concentrations, as well as lowering of the liver transaminases' and alkaline phosphatase activities. At the same time improvement of symptoms severity, including itching, was noted. Taking into account the efficacy of ademetionine in IHC in NAFLD patients, its' use was included in the national clinical guidelines.

Conclusion. Use of ademetonine in NAFLD with concomitant IHC is feasible from pathogenesis perspective and may be effective in clinical practice.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, intrahepatic cholestasis, S-adenosylmethionine

Conflict of interest: the author declares that there is no conflict of interest.

For citation: Shirokova Ye.N. Intrahepatic Cholestasis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Role of Ademetonine in Treatment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):79–86. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-79-86>

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) представляет собой хроническое заболевание, тесно ассоциированное с метаболическим синдромом (ожирением, сахарным диабетом 2-го типа, дислипидемией и артериальной гипертензией) при отсутствии других причин поражения печени. НАЖБП обусловлена накоплением липидов в клетках паренхимы печени и может быть представлена в виде стеатоза, стеатогепатита с наличием или отсутствием фиброза, цирроза [1]. На фоне НАЖБП даже в отсутствие цирроза печени, особенно при наличии ожирения и сахарного диабета 2-го типа, может развиваться гепатоцеллюлярная карцинома.

НАЖБП — самое распространенное хроническое заболевание печени, при этом масштаб проблемы увеличивается во всем мире. Так, в популяционном исследовании, проведенном в США, распространенность НАЖБП составила от 30 до 32 % [2]. В Азиатско-Тихоокеанском регионе в зависимости от популяции распространенность состояния среди взрослого населения варьирует от 5 до 30 % [3].

В России согласно данным исследования DIREG 2, проведенного в 2014 году, в общей популяции НАЖБП страдали 37,3 % населения [4], с 2007 года этот показатель увеличился более чем на 10 % [5]. НАЖБП характерна для пациентов старше 40–50 лет [4].

В последние 20 лет отмечают значительный рост распространенности НАЖБП, при этом заболевание остается самым частым расстройством со стороны печени, одновременно увеличивается и доля пациентов, у которых выявляют другие компоненты метаболического синдрома: ожирение, сахарный диабет 2-го типа и инсулинорезистентность [6].

НАЖБП может оказывать значительное влияние на клинические исходы у пациентов: при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) частота прогрессии до цирроза печени достигает 20 % [7]. У больных НАЖБП в 30 % случаев выявляют сопутствующий внутрипеченочный холестаз (ВПХ), который ассоциирован с более активным течением болезни и возможным ухудшением прогноза [8].

В данной статье рассмотрены особенности патогенеза и лечения ВПХ у больных НАЖБП, а также место адеметионина в терапии данного состояния на современном этапе.

Патогенез внутрипеченочного холестаза при НАЖБП Патогенез НАЖБП

Ранее считалось, что ранние формы НАЖБП, изолированный стеатоз и НАСГ могут представлять собой отдельные состояния, способные приводить к общим последствиям. В настоящее время взгляды на патогенез НАЖБП претерпели значительные изменения. Современные теории предлагают рассматривать патофизиологические аспекты заболевания с точки зрения континуума «стеатоз — НАСГ — цирроз», таким образом, для большинства пациентов обязательным условием развития НАСГ является предшествующий стеатоз [9].

Дисфункция жировой ткани

В развитии стеатоза ведущую роль играет ряд эндогенных и экзогенных факторов, отраженных на рисунке [10–12]. Дисфункция жировой ткани появляется задолго до первых признаков стеатоза печени, чаще всего в результате повышенного поступления жирных кислот и развития избыточной массы тела / ожирения [13]. При ожирении не усваиваемые жировой тканью свободные жирные кислоты (СЖК) поступают в печень, кроме того, на фоне дисфункции адипоцитов может значительно усиливаться липолиз [14].

Повышение концентрации циркулирующих СЖК в результате конкуренции с углеводами за метаболические ниши приводит к усилению инсулинорезистентности [15].

Дисфункция жировой ткани, с другой стороны, проявляется нарушением гомеостаза адипокинов. В частности, увеличенная масса жировой ткани продуцирует больше хемокинов и цитокинов, способных усиливать инсулинорезистентность: моноцитарного хемоаттрактантного белка 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1), фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor α , TNF- α), интерлейкинов (interleukin, IL) -6 и -8 [16].

Метаболизм гепатоцитов

В результате значительного повышения концентрации СЖК в системном кровотоке усиливается их захват гепатоцитами [17]. При этом нарушение функции печени на фоне изменения регуляции метаболизма, включая печеночную инсулинорезистентность и ряд наследственных факторов, приводит к выраженной стимуляции синтеза триглицеридов *de novo*, который может усиливаться в 5 раз у пациентов с НАЖБП [18].

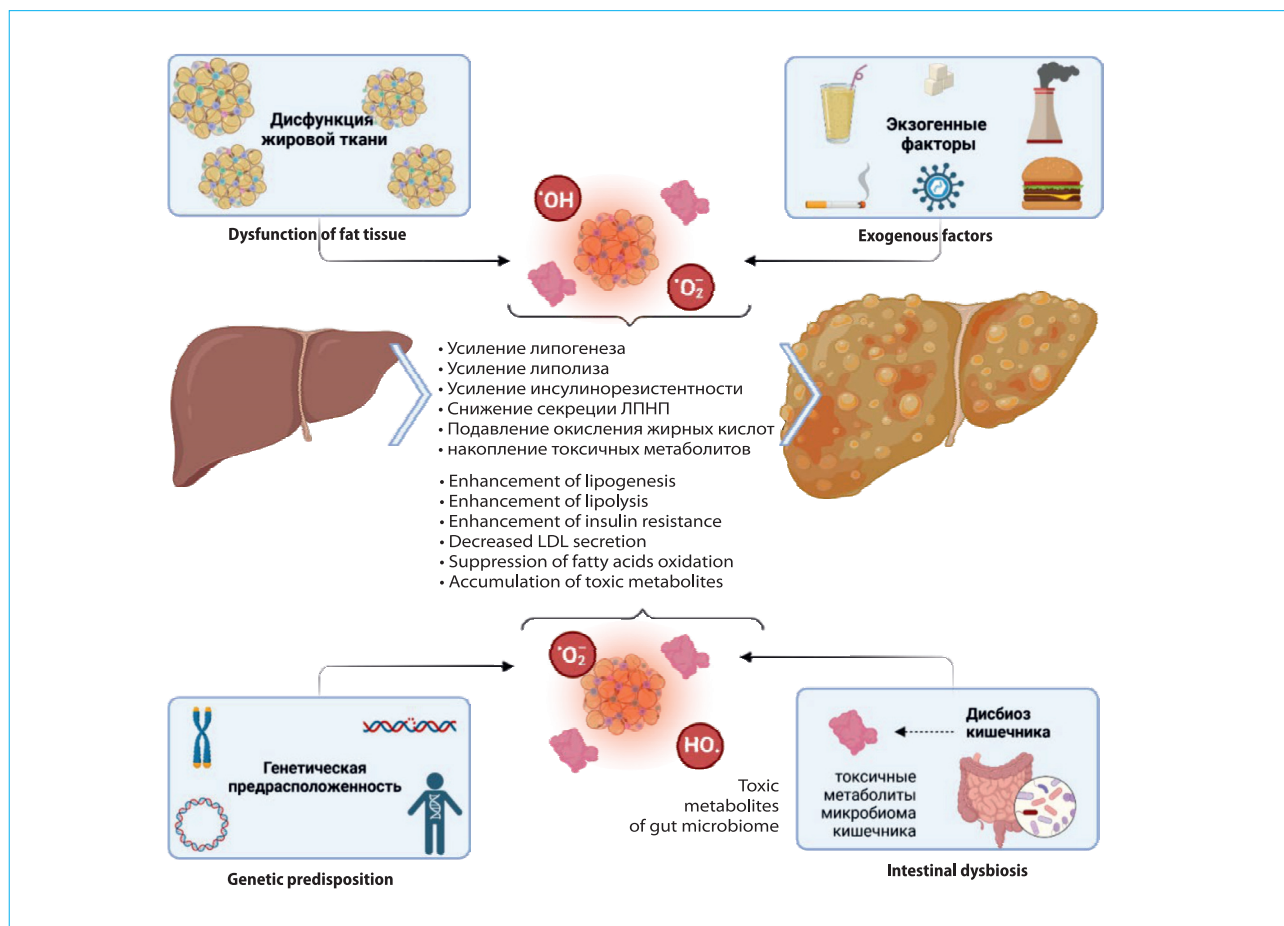


Рис. Основные аспекты патогенеза неалкогольного изолированного стеатоза [10–12]

Fig. Main aspects of non-alcoholic isolated steatosis pathogenesis [10–12]

В контексте роли инсулинорезистентности в патогенезе НАЖБП важно отметить влияние повышенного потребления фруктозы. Фруктоза не только усиливает инсулинорезистентность гепатоцитов [18], но и усиливает экспрессию ферментов, участвующих в липогенезе *de novo*, а также выступает субстратом для данного процесса [19].

Указанные выше факторы обуславливают значительное накопление и усиление синтеза в печени жирных кислот и триглицеридов, которые способствуют развитию стеатоза. В нормальном состоянии функционируют два основных пути выведения триглицеридов из печени: формирование и секреция липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и окисление СЖК. При высоких концентрациях ЛПНП в гепатоцитах мембранные транспортеры не справляются с нагрузкой, таким образом формируется стеатоз. Кроме того, у пациентов с формирующимся стеатозом определенные фенотипы клеток Купфера обуславливают ингибирование окисления СЖК [20].

Микробиота кишечника

У пациентов с НАЖБП обнаруживают ряд изменений микробиома кишечника. Для больных НАЖБП характерен избыточный бактериальный рост в тонкой кишке [21], который может

приводить к повышению проницаемости кишечной стенки [22]. Определенную роль в развитии НАЖБП отводят продуктам жизнедеятельности кишечного микробиома: у мышей с экспериментальной НАЖБП обнаруживали повышение концентраций циркулирующей N,N,N-триметил-5-аминовалериановой кислоты, которая ингибирует окисление СЖК [23]. Другой микробный метаболит, который синтезируют бактероиды и протеобактерии, 3-(4-гидроксифенил)лактат, способен усиливать фиброз печени [24].

Наследственные факторы

Согласно результатам недавнего исследования, проведенного близнецовым методом (2015), развитие как стеатоза, так и фиброза печени прямо ассоциировано с наследственными факторами [25]. Более высокий риск НАЖБП ассоциирован с определенными вариантами генов, кодирующих синтез белков-регуляторов метаболизма липидов [26, 27], а также регуляторов передачи сигналов через инсулиновые рецепторы [26].

Патогенез внутрипеченочного холестаза при НАЖБП

Как отмечено выше, ВПХ регистрируют приблизительно у трети пациентов с НАЖБП [8]. Важно

отметить, что развитие ВПХ возможно у пациентов с любыми заболеваниями печени независимо от этиологии [28]. В отличие от внепеченочного холестаза, который развивается вследствие внешнего блока для оттока желчи на фоне желчнокаменной болезни, стриктур желчных протоков, новообразований соседних органов либо склерозирующего холангита, у пациентов с ВПХ наблюдают преимущественно так называемый функциональный холестаз, который связан с нарушением синтеза и/или секреции желчных кислот гепатоцитами или нарушением проходимости внутрипеченочных протоков [29].

Ряд авторов в связи с изложенными ниже клиническими особенностями и влиянием на прогноз пациентов выделяют НАЖБП с ВПХ в качестве клинического варианта болезни [30]. При этом у больных НАЖБП без признаков холестаза обнаруживали повышение концентрации желчных кислот в печени [31], что указывает на изменение метаболизма желчных кислот в результате воздействия компонентов патогенеза НАЖБП.

В исследовании с участием пациентов с ожирением и НАЖБП показано, что индекс активности НАЖБП прямо коррелирует с уровнем желчных кислот в сыворотке крови и обратно коррелирует с уровнем адипонектина. При этом у исследованной выборки пациентов отмечали усиление активности натрий таурохолат котранспортера желчных кислот базолатеральной мембраны гепатоцита и холестерол-7-альфагидроксилазы, участвующей в их синтезе. Авторы пришли к выводу, что выявленные изменения указывают на нарушение активации короткого гетеродимерного партнера через стимуляцию фарнезоидного X рецептора под воздействием высоких концентраций желчных кислот, что может быть одной из причин ВПХ при НАЖБП [32].

Дополнительный вклад в нарушение метаболизма и энтерогепатической циркуляции желчных кислот вносят окислительный стресс и повышение концентрации холестерина в гепатоцитах у больных НАЖБП [8].

Таким образом, у пациентов с неалкогольным стеатозом или НАСГ можно отметить предрасположенность к развитию ВПХ вследствие метаболических нарушений, связанных с синтезом, транспортом и секрецией желчных кислот гепатоцитами.

Особенности внутрипеченочного холестаза при НАЖБП

ВПХ может оказывать существенное влияние на прогрессирование заболевания и прогноз пациентов с НАЖБП [30]. При наличии НАЖБП и ВПХ по сравнению с больными без холестаза отмечали статистически значимо более выраженные явления фиброза в печени, которые сопровождались вовлечением портального тракта, повышением частоты очагового некроза, отека и пролиферации внутрипеченочных протоков [33].

У пациентов с НАЖБП обнаружили двукратное повышение риска смерти от причин, связанных с заболеванием печени, при повышении уровня билирубина в сыворотке крови на каждые 10 мкмоль/л (относительный риск [ОР] = 2,14 [95 % доверительный интервал (ДИ) от 1,09 до 4,22]) [34].

Таким образом, ВПХ у больного НАЖБП указывает на более тяжелое течение заболевания и повышение риска неблагоприятного клинического исхода для пациента. Поэтому основными задачами терапии ВПХ следует считать снижение выраженности его клинических и лабораторно-гистологических проявлений, в том числе восстановление синтеза и транспорта желчных кислот из гепатоцитов в желчные протоки, а также улучшение энтерогепатической циркуляции желчных кислот. Кроме того, важной задачей терапии является элиминация токсического действия гидрофобных желчных кислот [28].

Механизмы действия адеметионина

Физиологическая роль S-аденозилметионина

S-аденозилметионин (S-adenosylmethionine, SAME) принимает участие в биохимических реакциях трех основных типов: трасметилирования, транссульфурирования и аминопропилирования [35]. SAME является основным донором метильной группы в реакциях метилирования гистонов, фосфолипидов, нуклеиновых кислот, аминов и белков. В печени основные реакции трасметилирования осуществляет глицин-N-метилтрансфераза, в результате которой из SAME образуется S-аденозилгомоцистеин. При этом S-аденозилгомоцистеин ограничивает скорость реакций трасметилирования. Таким образом, для обеспечения физиологического функционирования клетки высокое значение имеет функция гидролаз и реакции реметилирования S-аденозилгомоцистеина с участием метиладенозилтрансфераз I и III [36].

S-аденозилметионин при болезнях печени

Значительное уменьшение депо SAME в печени у пациентов с заболеваниями печени было показано более 70 лет назад [37]. У пациентов с циррозом печени независимо от его этиологии наблюдается подавление экспрессии генов метиладенозилтрансфераз. Более того, экзогенные и эндогенные факторы, стимулирующие окислительный стресс в гепатоцитах, ингибируют метиладенозилтрансферазы [38, 39]. У трансгенных мышей с выключенными генами, кодирующими метиладенозилтрансферазу, к возрасту 8 мес. наблюдали, помимо прочих нарушений в печени, развитие стеатогепатита [40].

Также важно отметить роль SAME в метаболизме глутатиона как основной редокс системы в гепатоцитах. Гомоцистеин, метаболит SAME, является одним из основных источников для цистеина, необходимого для синтеза восстановленного глутатиона [39]. При этом у пациентов с НАЖБП

на фоне приема SAME отмечали повышение содержание глутатиона в печени [41], а окислительный стресс и снижение запаса глутатиона считают одним из важных компонентов патогенеза холестаза [42].

SAME способен оказывать влияние на апоптоз гепатоцитов. В доклинических исследованиях продемонстрировали, что присутствие SAME в культуральной среде способно предотвращать апоптоз гепатоцитов *in vitro* под воздействием экзогенных стимулов [43, 44].

Необходимо отметить роль нарушения метаболизма SAME при ВПХ. Одним из нарушений в гепатоцитах при развитии ВПХ считают снижение текучести клеточной мембраны, при котором отмечают замедление секреции желчных кислот из клеток [45–47]. SAME участвует в поддержании физиологической текучести клеточных мембран за счет включения в процесс метилирования фосфолипидов, а уменьшение депо SAME приводит к снижению активности мембранного транспортера желчных кислот [48, 49].

Таким образом, SAME и нарушение его метаболизма играют важную роль в заболеваниях печени, включая развитие стеатогепатита и внутрипеченочного холестаза за счет снижения участия молекулы в реакциях метилирования, включая метилирование мембранных фосфолипидов, подавления синтеза глутатиона и отсутствия влияния на апоптоз гепатоцитов при истощении ресурса SAME. Указанные данные позволяют заключить, что восстановление запасов и метаболизма SAME является одной из терапевтических мишеней для пациентов с НАЖБП, сопровождающейся ВПХ.

Клиническая эффективность адеметионина

Одно из первых исследований эффективности SAME у пациентов с ВПХ выполнили Frezza et al. (1990). В исследование включили 220 пациентов с подтвержденным хроническим неинфекционным заболеванием печени, которое сопровождалось признаками ВПХ: не менее чем двукратным повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови и уровней общего и конъюгированного билирубина. В исследование не включали пациентов с вирусными гепатитами или алкогольным гепатитом, а также лекарственным повреждением печени. После рандомизации в течение 2 недель больные получали SAME в дозе 1600 мг/сут или плацебо [50].

После 2 недель терапии SAME наблюдали существенное снижение уровня общего билирубина: показатель уменьшился более чем вдвое: с $76,7 \pm 4,6$ до $37,6 \pm 3,7$ мкмоль/л, в то время как у больных из группы плацебо показатель изменился с $77,2 \pm 4,7$ до $57,9 \pm 5,6$ ($p < 0,01$ при межгрупповом сравнении). Кроме того, к концу 2 недели на фоне исследуемой терапии отметили уменьшение уровней ЩФ и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке по сравнению с показателями, которые получили на фоне приема плацебо ($p < 0,05$ в обоих

случаях). Исходные оценки зуда по 10 см визуальной аналоговой шкале (ВАШ) составили $5,3 \pm 0,3$ и $5,3 \pm 0,2$ см у пациентов из групп SAME и плацебо соответственно. К концу терапии показатели снизились до $2,7 \pm 0,2$ и $4,1 \pm 0,2$ см соответственно ($p < 0,05$). Схожие изменения отмечали в отношении выраженности слабости ($p < 0,05$ при межгрупповом сравнении). Таким образом, при ВПХ на фоне хронических неинфекционных нетоксических заболеваний печени прием SAME был ассоциирован со снижением уровня общего билирубина, активности ЩФ и АЛТ, а также уменьшением выраженности слабости и зуда [50]. Позднее та же группа авторов в публикации Manzillo et al. (1992) отмечала, что внутривенное применение SAME в дозе 800 мг/сут в течение 2 недель у пациентов с ВПХ и хроническими заболеваниями печени было ассоциировано со значительно большей частотой ответа, чем терапия плацебо [51]. Podymova et al. (1998) получили схожие результаты терапии SAME в дозе 800 мг/сут внутривенно в первые 16 дней, затем в дозе 1600 мг/сут перорально в течение еще 16 дней у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени [52].

В раннем метаанализе плацебо-контролируемых исследований SAME у пациентов с ВПХ на фоне хронических заболеваний печени Frezza et al. (1993) установили, что применение препарата в течение 15–30 дней было эффективнее плацебо в отношении купирования зуда, нормализации или двукратного снижения исходного уровня билирубина, АЛТ, ЩФ и γ -глутамилтрансферазы (γ -ГТ) [53].

Virukalpattigopalratnam et al. (2013) изучили эффективность использования оригинального препарата адеметионина для терапии НАЖБП с сопутствующим ВПХ ($n = 250$) в условиях рутинной клинической практики в Индии. На фоне использования адеметионина у пациентов отмечали снижение выраженности биохимических нарушений по данным анализов крови, а также уменьшение интенсивности симптомов и признаков ВПХ. На фоне клинико-лабораторного улучшения отмечали значительное снижение числа рабочих дней, пропущенных по болезни, и визитов к врачу [54].

Н.В. Харченко (2013) провела пострегистрационное наблюдательное исследование эффективности применения оригинального препарата адеметионина в лечении ВПХ на фоне хронических заболеваний печени ($n = 447$). В исследовании не участвовали больные с ВПХ беременных и пациенты, получавшие гепатопротекторы до назначения адеметионина. Оценку выраженности клинических симптомов и лабораторных признаков проводили через 2 недели и 2 мес. после начала лечения. К концу исследования желтушность кожи и слизистых оболочек разрешилась у 67 % больных ($n/N = 205/306$), зуд разрешился у 71,4 % ($n/N = 187/262$) пациентов, исчезновение утомляемости наблюдали у 42,4 % ($n/N = 154/363$) пациентов [55].

К 2 мес. терапии уровень общего билирубина нормализовался у половины пациентов, нормализацию активности АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и ЩФ в сыворотке крови отмечали приблизительно у 40 % больных [55]. Схожие результаты получены Stel'makh et al. (2021) при использовании оригинального препарата адеметионина у группы пациентов с различными заболеваниями печени и сопутствующим ВПХ [56].

Обсуждение

ВПХ представляет собой серьезное осложнение НАЖБП, которое ассоциировано с более тяжелым течением заболевания, ускорением развития фиброза и повышением риска смерти. В ряде доклинических и клинических исследований было продемонстрировано, что на фоне ВПХ наблюдается нарушение метаболизма SAME в гепатоцитах, которое приводит к нарушению процессов метилирования, включая метилирование фосфолипидов мембран, повышает склонность гепатоцитов к апоптозу, а также оказывает негативное влияние на редокс-систему глутатиона. Таким образом, одной из клинических целей терапии у больных с ВПХ на фоне НАЖБП является восстановление метаболизма SAME и снижение выраженности окислительного стресса за счет улучшения метаболизма глутатиона.

Проведен ряд контролируемых клинических исследований и исследований рутинной практики, в которых изучали эффективность использования пероральных и парентеральных лекарственных препаратов адеметионина. На фоне кратковременной

терапии длительностью до 2 мес. у пациентов регистрировали снижение выраженности или полное купирование таких симптомов ВПХ, как желтушность, слабость и зуд. Одновременно снижалась активность печеночных трансаминаз, ЩФ, γ -ГТ в сыворотке крови и отмечали уменьшение концентрации общего билирубина.

Положительное влияние адеметионина как на выраженность симптомов, так и на интенсивность лабораторных нарушений у пациентов с ВПХ на фоне НАЖБП позволило включить адеметионин в рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии (2022) в качестве препарата, рекомендованного для коррекции холестаза [1].

Заключение

Применение адеметионина у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ВПХ патогенетически обосновано ввиду истощения запасов SAME при ВПХ. В клинической практике применение адеметионина приводит к снижению выраженности клинических симптомов холестаза и улучшению лабораторных признаков холестаза и цитолиза. Таким образом, адеметионин представляет собой эффективное лекарственное средство для терапии ВПХ у больных с НАЖБП и может быть рекомендован для включения в комплексную терапию данного состояния.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;4(32):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaja M.V., Zharkova M.S., Kotovskaia Ju.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical practice guidelines of the National medical Association of Comorbidities investigation, Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;4(32):104–40 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
2. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387–95. DOI: 10.1002/hep.20466
3. Amarapurkar D.N., Hashimoto E., Lesmana L.A., Sollano J.D., Chen P.J., Goh, K.L. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05042.x
4. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В., Трухманов А.С., Блинов Д.В., Пальова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. [Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.)].
5. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2014;24(4):32–38. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;24(4):32–38. (In Russ.)].
6. Younossi Z.M., Stepanova M., Afendy M., Fang Y., Younossi Y., Mir H., et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol*

- ol Hepatol.* 2011;9:524–30.e1; quiz e60. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020
7. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413–9. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70506-8
 8. Шиповская АА, Дуданова ОП. Внутрпеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):69–74. [Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic cholestasis in non-alcoholic fatty liver disease. *Ter Arkh.* 2018;90:69–74. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890269-74
 9. Arab J.P., Arrese M., Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol.* 2018;13:321–50. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617
 10. Carr R.M., Oranu A., Khungar V. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016;45:639–52. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
 11. Petta S., Gastaldelli A., Rebelos E., Bugianesi E., Mesa P., Miele L., et al. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2016;17:2082. DOI: 10.3390/ijms17122082
 12. Yu J., Marsh S., Hu J., Feng W., Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:e2862173. DOI: 10.1155/2016/2862173
 13. Jung U.J., Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15:6184–223. DOI: 10.3390/ijms15046184
 14. Boden G. Role of Fatty Acids in the Pathogenesis of Insulin Resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997;46:3–10. DOI: 10.2337/diab.46.1.3
 15. Kelley D.E., Mookan M., Simoneau J.A., Mandarino L.J. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest.* 1993;92:91–8. DOI: 10.1172/JCI116603
 16. Rotter V., Nagaev I., Smith U. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *J Biol Chem.* 2003;278:45777–84. DOI: 10.1074/jbc.M301977200
 17. Holt H.B., Wild S.H., Wood P.J., Zhang J., Darekar A.A., Dewbury K., et al. Non-esterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetologia.* 2006;49:141–8. DOI: 10.1007/s00125-005-0070-x
 18. Basaranoglu M., Basaranoglu G., Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4:109–16. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
 19. Softic S., Cohen D.E., Kahn C.R. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1282–93. DOI: 10.1007/s10620-016-4054-0
 20. Koo S-H. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin Mol Hepatol.* 2013;19:210–5. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.3.210
 21. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., McCarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001;48:206–11. DOI: 10.1136/gut.48.2.206
 22. Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R., et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* 2009;49:1877–87. DOI: 10.1002/hep.22848
 23. Zhao M., Zhao L., Xiong X., He Y., Huang W., Liu Z., et al. TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits γ -Butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice. *Gastroenterology.* 2020;158:2266–81.e27. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.033
 24. Caussy C., Hsu C., Lo M-T., Liu A., Bettencourt R., Ajmera V.H. et al. Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD. *Hepatol Baltim Md.* 2018;68:918–32. DOI: 10.1002/hep.29892
 25. Loomba R., Schork N., Chen C-H., Bettencourt R., Bhatt A., Ang B., et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology.* 2015;149:1784–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.011
 26. Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *BioMed Res Int.* 2015;2015:460190. DOI: 10.1155/2015/460190
 27. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68:268–79. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
 28. Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К.. Внутрпеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;2:58–67. [Golovanova E.V., Petrakov A.V., Noskova K.K. Intrahepatic cholestasis in chronic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2011;2:58–67. (In Russ.)].
 29. Shah R., John S. Cholestatic Jaundice. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
 30. Jünger C., Berg T., Cheng J., Green R.M., Jia J., Mason A.L. et al. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:1069–83. DOI: 10.1111/eci.12128
 31. Aranha M.M., Cortez-Pinto H., Costa A., da Silva I.B.M., Camilo M.E., de Moura M.C., et al. Bile acid levels are increased in the liver of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:519–25. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f4710a
 32. Bechmann L.P., Kocabayoglu P., Sowa J.-P., Sydor S., Best J., Schlattjan M., et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Baltim Md.* 2013;57:1394–406. DOI: 10.1002/hep.26225
 33. Sorrentino P., Tarantino G., Perrella A., Micheli P., Perrella O., Conca P. A clinical-morphological study on cholestatic presentation of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50: 1130–35. DOI: 10.1007/s10620-005-2719-1
 34. Bhala N., Angulo P., van der Poorten D., Lee E., Jm H., G S., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatol Baltim Md.* 2011;54. DOI: 10.1002/hep.24491
 35. Lu S.C. S-Adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32:391–5. DOI: 10.1016/s1357-2725(99)00139-9
 36. Lieber C.S., Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects—an introduction. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1148S–50S. DOI: 10.1093/ajcn/76/5.1148S
 37. Kinsell L.W., Harper H.A., Barton H.C., Hutchin M.E., Hess J.R. Studies in methionine and sulfur metabolism. I the fate of intravenously administered methionine, in normal individuals and in patients with liver damage. *J Clin Invest.* 1948;27:677–88.
 38. Avila M.A., Berasain C., Torres L., Martín-Duce A., Corrales F.J., Yang H., et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000;33:907–14. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)80122-1

39. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C., Avila M.A. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2002;16:15–26. DOI: 10.1096/fj.01-0401rev
40. Lu S.C., Alvarez L., Huang Z.Z., Chen L., An W., Corrales F.J., et al. Methionine adenosyltransferase 1A knockout mice are predisposed to liver injury and exhibit increased expression of genes involved in proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:5560–5. DOI: 10.1073/pnas.091016398
41. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Le Grazie C., Di Padova C., Salerno M.T., et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:407–15. DOI: 10.3109/00365528909093067
42. Copple B.L., Jaeschke H., Klaassen C.D. Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis. *Semin Liver Dis.* 2010;30:195–204. DOI: 10.1055/s-0030-1253228
43. Ishii H., Adachi M., Fernández-Checa J.C., Cederbaum A.I., Deaciuc I.V., Nanji A.A. Role of apoptosis in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:1207–12.
44. Webster C.R.L., Boria P., Usechak P., Anwer M.S. S-adenosylmethionine and cAMP confer differential cytoprotection against bile acid-induced apoptosis in canine renal tubular cells and primary rat hepatocytes. *Vet Ther Res Appl Vet Med.* 2002;3:474–84.
45. Balistreri W.F., Leslie M.H., Cooper R.A. Increased cholesterol and decreased fluidity of red cell membranes (spur cell anemia) in progressive intrahepatic cholestasis. *Pediatrics.* 1981;67:461–6.
46. Smith D.J., Gordon E.R. Membrane fluidity and cholestasis. *J Hepatol.* 1987;5:362–5. DOI: 10.1016/S0168-8278(87)80043-0
47. Smith D.J., Gordon E.R. Role of liver plasma membrane fluidity in the pathogenesis of estrogen-induced cholestasis. *J Lab Clin Med.* 1988;112:679–85.
48. Hirata F., Viveros O.H., Diliberto E.J., Axelrod J. Identification and properties of two methyltransferases in conversion of phosphatidylethanolamine to phosphatidylcholine. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1978;75:1718–21.
49. Lieber C.S. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1183S–7S. DOI: 10.1093/ajcn/76.5.1183S
50. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 1990;99:211–5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
51. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., Le Grazie C. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (S-AMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Investig.* 1992;4:90–100. DOI: 10.1007/BF03258369
52. Podymova S.D., Nadinskaia M.I. Clinical trial of heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klin Med (Mosk)* 1998;76:45–8.
53. Frezza M. A meta-analysis of therapeutic trials with ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Ital Med Int.* 1993;8 Suppl:48S–51S.
54. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc.* 2013;111:856–9.
55. Харченко Н.В. Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое наблюдательное исследование. *Сучасна Гастроентерологія.* 2013;5:60–8. [Harchenko N.V. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective post-marketing observational study. *Suchasna Gastroenterologija.* 2013;5:60–8. (In Russ.)].
56. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Попова В.Б., Успенский Ю.П., Морозов В.Г., Беликова Т.Н., и соавт. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Терапевтический архив.* 2021;93(12):1470–1476. [Stel'makh V.V., Kovalenko A.L., Popova V.B., Uspenskiy Y.P., Morozov V.G., Belikova T.N. et al. The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases. *Ter Arkh.* 2021;93:1470–6.] DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201266

Сведения об авторе

Широкова Елена Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: elshirokova@yandex.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Information about the author

Yelena N. Shirokova* — Dr. Sci. (Med.), professor at the Chair of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology at the Sechenov First Moscow state medical university (Sechenov University).
Contact information: elshirokova@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Поступила: 08.12.2022 Принята: 01.02.2023 Опубликовано: 28.04.2023
Submitted: 08.12.2022 Accepted: 01.02.2023 Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Intrahepatic Cholestasis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Role of Ademetionine in Treatment

Yelena N. Shirokova*

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

Aim: to evaluate features of intrahepatic cholestasis (IHC) pathogenesis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), as well as role of ademetionine in treatment of this condition.

Key statements. NAFLD is the most frequent chronic diffuse liver disease. Increase in proportion of people with excess weight, obesity, and metabolic dysregulation leads to higher rates of NAFLD. Concomitant IHC is present in 30 % of NAFLD patients, while it is associated with more active disease course and possible worsening of prognosis. Impairment of adipocyte and hepatocyte metabolism, gut dysbiosis, and inherent factors are recognized as significant factors for NAFLD development. In NAFLD patients most of IHC cases are related to functional cholestasis. IHC in NAFLD is associated with increased risks of fibrosis and all-cause death. Ademetionine may restore transmethylation and improve rheologic properties of hepatocyte membranes in liver disease. In IHC patients treatment with ademetionine led to decreased serum bilirubin concentrations, as well as lowering of the liver transaminases' and alkaline phosphatase activities. At the same time improvement of symptoms severity, including itching, was noted. Taking into account the efficacy of ademetionine in IHC in NAFLD patients, its' use was included in the national clinical guidelines.

Conclusion. Use of ademetionine in NAFLD with concomitant IHC is feasible from pathogenesis perspective and may be effective in clinical practice.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, intrahepatic cholestasis, S-adenosylmethionine

Conflict of interest: the author declares that there is no conflict of interest.

For citation: Shirokova Ye.N. Intrahepatic Cholestasis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Role of Ademetionine in Treatment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):79–86. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-79-86>

Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль адеметионина в терапии

Е.Н. Широкова*

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

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

Цель исследования: рассмотреть особенности патогенеза внутрипеченочного холестаза (ВПХ) при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), а также место адеметионина в терапии данного состояния.

Основные положения. НАЖБП — самое частое хроническое диффузное заболевание печени с неуклонной тенденцией к росту в связи с увеличением числа людей с избыточной массой тела, ожирением и метаболической дисрегуляцией. В 30 % случаев у больных НАЖБП выявляют сопутствующий внутрипеченочный холестаз (ВПХ), который ассоциирован с более активным течением болезни и возможным ухудшением прогноза этих пациентов. Существенную роль в развитии НАЖБП в настоящее время отводят нарушению метаболизма в жировой ткани и гепатоцитах, дисбиозу кишечника и наследственным факторам. У пациентов с НАЖБП большинство случаев ВПХ связано с функциональным холестазом. ВПХ при НАЖБП ассоциирован с повышением риска фиброза печени и смерти от всех причин. Адеметионин при заболеваниях печени способен восстанавливать активность процессов трансметилирования, а также улучшать реологические свойства мембран гепатоцитов. Терапия адеметионином у пациентов с ВПХ была ассоциирована с уменьшением концентрации билирубина в сыворотке, а также активности печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы, на этом фоне отмечали снижение выраженности клинических признаков, включая кожный зуд. Учитывая клиническую эффективность адеметионина при ВПХ на фоне НАЖБП, применение препарата включено в национальные клинические рекомендации.

Заключение. Применение адеметионина у пациентов с НАЖБП и сопутствующим ВПХ патогенетически обосновано и может быть эффективным в клинической практике.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, дуоденальная эозинофилия, гистамин, S-метилметион-инсульфония хлорид

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Широкова Е.Н. Внутривенный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени: патогенез и роль адemetионина в терапии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):79–86. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-79-86>

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic disease closely associated with metabolic syndrome (obesity, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension) in the absence of other reasons for liver injury. NAFLD is attributed to lipids accumulation in liver parenchymal cells and can be manifested as steatosis, steatohepatitis with or without fibrosis, cirrhosis [1]. In cases of NAFLD, even in the absence of liver cirrhosis, especially in case of obesity and type 2 diabetes mellitus, hepatocellular carcinoma may develop.

NAFLD is the most common chronic liver diseases and the scale of the problem is increasing worldwide. For instance, in the population-based study performed in the USA the prevalence of NAFLD accounted for 30 % to 32 % [2]. In the Asia-Pacific region, the prevalence varies from 5 % to 30 % depending on the population [3].

In Russia, according to study DIREG2 conducted in 2014, 37.3 % of patients in general population suffered from NAFLD [4], and this value increased by more than 10 % from 2007 [5]. NAFLD is typical for patients aged over 40–50 [4].

Significant growth of NAFLD prevalence was reported in the last 20 years, herewith the disease remains the most common liver disorder; at the same time, the proportion of patients with other metabolic syndrome component also increases, namely: obesity, type 2 diabetes mellitus and insulin resistance [6].

NAFLD can have significant impact on clinical outcomes in patients: in case of NASH, the incidence of progressing to liver cirrhosis is up to 20 % [7]. In patients with NAFLD, secondary intrahepatic cholestasis (IHC) associated with more active disease and possible worsening of prognosis is found in 30 % of cases [8].

This article covers the specific features of pathogenesis and management of IHC in patients with NAFLD, and the place of ademetionine in treating this condition at the present stage.

Pathogenesis of intrahepatic cholestasis in NAFLD NAFLD pathogenesis

It was previously considered that early forms of NAFLD, i.e. isolated steatosis and NASH can

be separate conditions possibly resulting in common consequences. Nowadays, views on NAFLD have undergone a significant transformation. Modern theories offer to consider pathophysiological aspects of the disease from the point of view of “steatosis-NASH-cirrhosis” continuum, thus most patients must have previous steatosis for NASH development [9].

Fatty tissue dysfunction

A number of endogenous and exogenous factors presented in Figure [10–12] play a leading role in steatosis development. Fatty tissue dysfunction appears long before the first signs of liver steatosis, most commonly as a result of increased fatty acids intake and overweight/obesity development [13]. In case of obesity free fatty acids (FFA) not digested by the fatty tissue are delivered to the liver, moreover in case of adipocyte dysfunction lipolysis can be increased significantly [14].

Increased circulating FFA concentrations due to competition with carbohydrates for metabolic niches results in enhancement of insulin resistance [15].

On the other hand, fatty tissue dysfunction is manifested by impaired adipokine homeostasis. In particular, increased fatty tissue weight produces more chemokines and cytokines that are able to potentiate insulin resistance, namely: monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), tumor necrosis factor α (TNF- α), interleukin (IL) -6 and -8 [16].

Metabolism of hepatocytes

Increased FFA circulating levels result in their enhanced uptake by hepatocytes [17]. Herewith, hepatic impairment with altered metabolic regulation including hepatic insulin resistance and a number of hereditary factors results in marked stimulation of *de novo* synthesis of triglycerides which can be potentiated 5-fold in patients with NAFLD [18].

The influence of increased fructose consumption is important to note in the context of the role of insulin resistance in NAFLD pathogenesis. Apart from enhancing insulin resistance of hepatocytes [18], fructose increases the expression of enzymes participating in *de novo* lipogenesis and acts as a substrate for this process [19].

The abovementioned factors contribute to significant accumulation and enhanced synthesis of fatty acids and triglycerides in the liver which

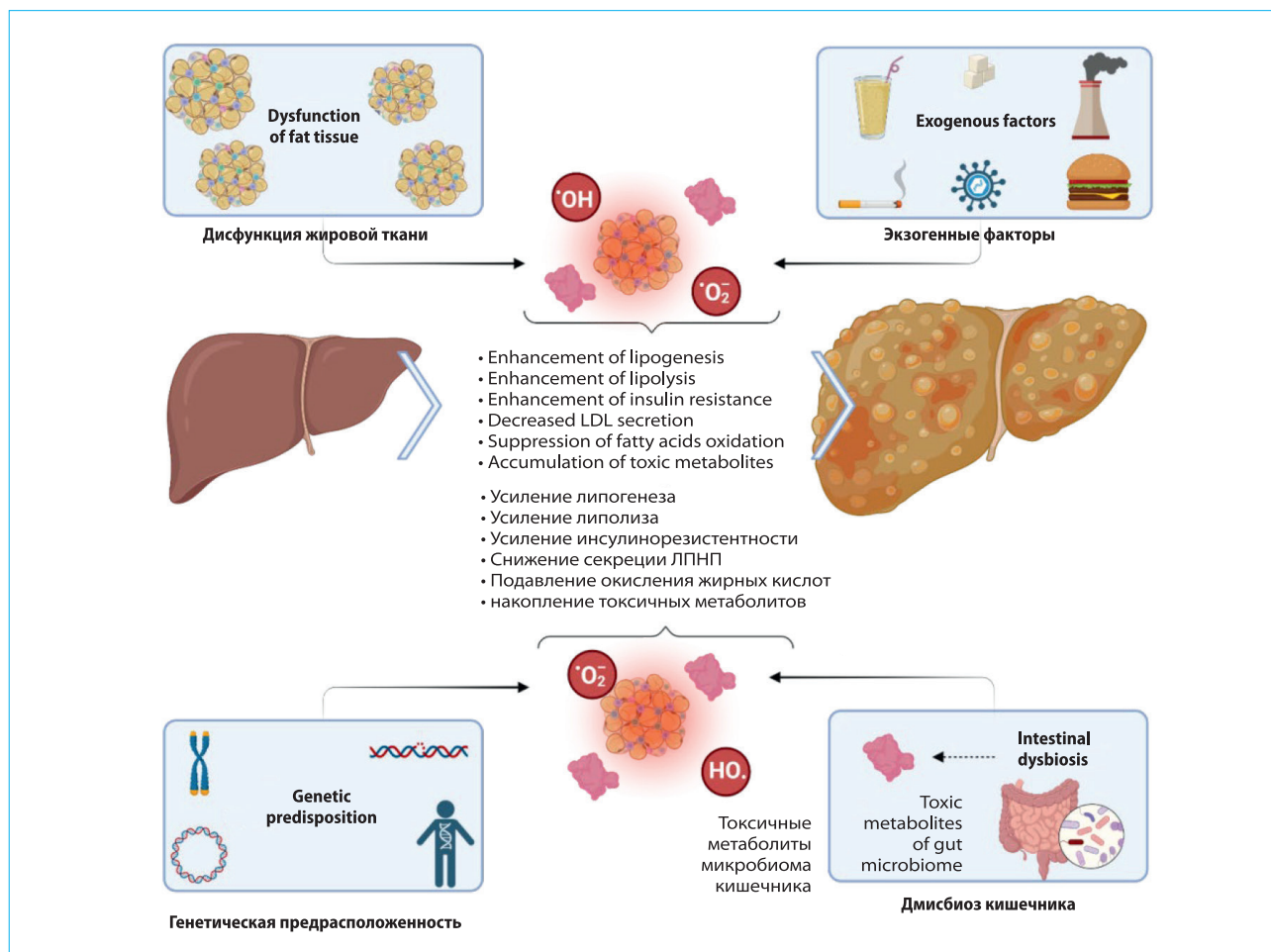


Fig. Main aspects of non-alcoholic isolated steatosis pathogenesis [10–12]

Рис. Основные аспекты патогенеза неалкогольного изолированного стеатоза [10–12]

participate in steatosis development. Under normal condition, there are two main liver elimination pathways for triglycerides: formation and secretion of low-density lipoproteins (LDL) and FFA oxidation. With high LDL concentrations in hepatocytes, membrane transporters cannot cope with the load, and thus, steatosis develops. Moreover, certain phenotypes of Kupffer cells in patients with developing steatosis cause inhibition of FFA oxidation [20].

Gut microbiota

A number of changes in the gut microbiome is detected in patients with NAFLD. For patients with NAFLD, excessive bacterial growth in the small intestine [21] is typical, which can result in increased intestinal wall permeability [22]. A certain role in NAFLD development is assigned to waste products of gut microbiome: in mice with experimental NAFLD increased concentrations of circulating N,N,N-trimethyl-5-aminovaleric acid which inhibits FFA oxidation were detected [23].

Another microbial metabolite synthesizing bacteroides and proteobacteria — 3-(4-hydroxyphenyl) lactate can worsen liver fibrosis [24].

Hereditary factors

According to the results of a recent study conducted using the twin method (2015), both steatosis development and liver fibrosis are directly associated with hereditary factors [25]. High NAFLD risk is associated with certain gene variants coding synthesis of proteins regulating lipid metabolism [26, 27], and regulators of signal transduction via insulin receptors [26].

Pathogenesis of intrahepatic cholestasis in NAFLD

As it was noted above, IHC is reported in one-third of patients with NAFLD [8]. It is important to note that IHC can develop in patients with any liver diseases regardless of etiology [28]. In contrast to extrahepatic cholestasis which develops due to external block for bile outflow in case of cholelithiasis, biliary strictures, neoplasms in adjacent organs

or sclerosing cholangitis, the so-called functional cholestasis is mainly observed in patients with IHC, which is associated with impaired synthesis and/or secretion by hepatocytes or with impaired intrahepatic duct obstruction [29].

Due to the below clinical features and the impact on the prognosis for the patients, a number of authors define NAFLD with IHC as a clinical variant of the disease [30]. Herewith, increased bile acids liver concentrations were detected in patients with NAFLD without signs of cholestasis [31], which is indicative of the change of bile acids metabolism due to the impact of NAFLD pathogenesis components.

A study in patients with obesity and NAFLD showed that NAFLD activity index directly correlates with bile acids serum levels and inversely correlates with adiponectin levels. Upon that, in the study population the potentiation of activity of sodium-taurocholate cotransporter of hepatocyte basolateral membrane bile acids and cholesterol-7- α -hydroxylase participating in their synthesis was noted. Authors concluded that the identified changes indicate at impaired activation of small heterodimer partner via stimulation of farnesoid X receptor under the influence of high concentrations of bile acids which can be one of the reasons for IHC in patients with NAFLD [32].

Oxidative stress and increased cholesterol concentrations in hepatocytes of patients with NAFLD additionally contribute to impaired metabolism and enterohepatic circulation of bile acids in patients with NAFLD [8].

Thus, patients with non-alcoholic steatosis or NASH are predisposed to IHC development due to metabolic disorder associated with bile acids synthesis, transport and secretion by hepatocytes.

Peculiarities of intrahepatic cholestasis in NAFLD

IHC can have significant impact on disease progression and prognosis of the patients with NAFLD [30]. In the presence of NAFLD and IHC vs. patients without cholestasis, statistically significant greater liver fibrosis events accompanied by portal tract involvement, increased focal necrosis incidence, intrahepatic ducts edema and proliferation were noted [33].

In patients with NAFLD, two-fold increase in liver-related causes mortality with serum bilirubin increase by every 10 $\mu\text{Mol/L}$ (relative risk [RR] = 2.14 [95 %, confidence interval (CI) 1.09 to 4.22]) was identified [34].

As a result, IHC in a patient with NAFLD indicates at more severe disease course and increased risk of unfavorable clinical outcome for the patient. Therefore, the main tasks of IHC therapy should include improvement of the disease severity and its clinical and laboratory manifestations, including restoration of bile acids synthesis and

transport from hepatocytes to the bile ducts, as well as improvement in enterohepatic circulation of bile acids. Additionally, an important goal of the therapy is elimination of toxicity of hydrophobic bile acids [28].

Ademetionine mechanism of action

Physiological role of S-adenosylmethionine

S-adenosylmethionine (SAdMe) participates in biochemical reactions of three main types: transmethylation, transsulfuration and aminopropylation [35]. SAdMe is the main methyl-group donor in methylation reactions of histones, phospholipids, nucleic acids, amines and proteins. The main transmethylation reactions in the liver are due to glycine-N-methyltransferase resulting in formation of S-adenosylmethionine form SAdMe. Herewith, S-adenosylmethionine limits transmethylation reactions rate, thus hydrolases function and S-adenosylmethionine remethylation reactions involving methyl adenosyl transferase I and III are highly important to ensure physiological functioning of the cell [36].

S-adenosylmethionine in liver diseases

Significant decrease of SAdMe depo in the liver of patients with liver diseases was demonstrated over 70 years ago [37]. Suppression of methyl adenosyl transferase genes expression is observed in patients with cirrhosis irrespectively of its etiology. Plus, exogenous and endogenous factors which stimulate oxidative stress in hepatocytes inhibit methyl adenosyl transferases [38,39]. In transgenic methyl adenosyl transferase knockout mice, among other liver disorders, steatohepatitis development was observed by the age of 8 months [40].

It is also important to highlight the role of SAdMe in the glutathione metabolism as the main oxidation-reduction system in the hepatocytes. SAdMe metabolite homocysteine is one of the main sources of cysteine needed for reduced glutathione synthesis [39]. Simultaneously, in patients with NAFLD administered with SAdMe increased glutathione levels in the liver were reported [41], while the oxidative stress and glutathione reserves are considered to be one of the most important components of cholestasis pathogenesis [42].

SAdMe can influence hepatocytes apoptosis. Non-clinical studies demonstrated that SAdMe presence in the culture medium can prevent hepatocytes apoptosis *in vitro* due to exogenous stimuli [43, 44].

The role of SAdMe metabolism disorder in IHC is worth noting. One of hepatocytes abnormalities during IHC development is attributed to decreased cellular membrane flow at which delayed bile acids secretion from the cells is observed [45–47]. SAdMe participates in supporting physiological

cellular membrane flow due to inclusion of phospholipids methylation in this process, while decrease in SMAe depo results in decreased activity of membrane transporter of bile acids [48, 49].

In this regard, SAME and its metabolism disorder play an important role in liver diseases, including development of steatohepatitis and intrahepatic cholestasis due to decreased molecule participation in methylation reactions, including membrane phospholipids methylation, inhibition of glutathione synthesis and the absence of impact on hepatocytes apoptosis in case of SAME resource depletion. The above data allow to conclude that restoration of SAME reserves and metabolism is one of the therapeutic targets for patients with NAFLD accompanied by IHC.

Ademetionine clinical performance

One of the first SAME efficacy studies in patients with IHC was performed by Frezza et al. (1990). The study included 220 patients with confirmed chronic non-infectious liver disease accompanied by the signs of IHC: not less than two-fold increase in serum alkaline phosphatase (AP) activity and total and conjugated bilirubin levels. Patients with viral hepatitis or alcohol-induced hepatitis, as well as with drug-induced liver injury were not included in the study. Following the randomization, the patients received SAME at the dose of 1600 mg/day or placebo for 2 weeks [50].

2 weeks after the SAME therapy, significant decrease in total bilirubin levels was observed: the value decreased by more than two-fold, from 76.7 ± 4.6 to 37.6 ± 3.7 $\mu\text{Mol/L}$, while in placebo group the value changed from 77.2 ± 4.7 to 57.9 ± 5.6 $\mu\text{Mol/L}$ ($p < 0.01$ for intergroup comparison). Moreover, by the end of Week 2 decrease in serum AP and alanine aminotransferase (ALT) levels was noted vs. values in the placebo group ($p < 0.05$ in both cases). Baseline itching scores according to 10 cm Visual Analog Scale (VAS) accounted for 5.3 ± 0.3 and 5.3 ± 0.2 cm in patients from SAME and placebo groups, respectively. By the end of therapy, the values decreased to 2.7 ± 0.2 and 4.1 ± 0.2 cm, respectively ($p < 0.05$). Similar changes were noted for weakness severity ($p < 0.05$ for intergroup comparison). Thus, in case of IHC with chronic non-infectious non-toxic liver disease, SAME administration was associated with decrease in total bilirubin levels, AP and ALT activity, as well as with improvement of weakness and itching [50]. Later on, the same group of authors noted in the publication by Manzillo et al. (1992) that intravenous administration of SAME at the dose of 800 mg/day for 2 weeks in patients with IHC and chronic liver disease was associated with significantly higher response rate compared

to placebo therapy [51]. Podymova et al. (1998) obtained similar results for intravenous therapy with SMAe at the dose of 800 mg/day IV for the first 16 days, then at the dose of 1600 mg/day orally for another 16 days in patients with chronic diffuse liver diseases [52].

Early meta-analysis of placebo-controlled studies of SAME in patients with IHC and chronic liver diseases performed by Frezza et al. (1993) established that the use of the drug product for 15 to 30 days was more effective than placebo in terms of itching relief, normalization or two-fold decrease of baseline bilirubin, ALT, AP and γ -glutamyltransferase (γ -GT) levels [53].

Virukalpattigopalratnam et al. (2013) studied the efficacy of using ademetionine originator product for treating NAFLD with concomitant IHC ($n = 250$) in routine clinical practice in India. When using ademetionine, improvement in biochemical abnormalities and IHC signs were noted in patients based on the blood tests. With clinical and laboratory improvement, significant decrease in the number of business days spent on the sick leave and the number of visits to doctors were noted [54].

N.V. Kharchenko (2013) conducted a post-market observational study of efficacy of using ademetionine originator product in treating IHC with chronic liver diseases ($n = 447$). Pregnant patients with IHC and patients administered with hepatoprotectors before ademetionine prescription did not participate in the study. Severity of clinical symptoms and laboratory parameters were assessed 2 weeks and 2 months after the treatment initiation. By the end of the study, icterus of skin or mucosa resolved in 67 % of patients ($n/N = 205/306$), itching resolved in 71.4 % of patients ($n/N = 187/262$), fatigue resolved in 42.4 % of patients ($n/N = 154/363$) [55].

After 2 months of therapy, total bilirubin level normalized in half of the patients, normalized ALT, aspartate aminotransferase (AST) and AP serum activity were noted in about 40 % of patients [55]. Stel'makh et al. (2021) obtained similar results when using ademetionine originator drug product in a group of patients with different liver diseases and concomitant IHC [56].

Discussion

IHC is a serious complication of NAFLD associated with more severe course of the disease, accelerated fibrosis development increased mortality risk. A number of non-clinical and clinical studies demonstrated that in case of IHC SAME metabolism disorder in the hepatocytes resulting in abnormal methylation processes is observed, including

membrane phospholipids methylation, hepatocytes tendency towards apoptosis is increased and negative impact on the glutathione oxidation-reduction system is reported. This makes restoration of SAME metabolism and improvement in oxidative severity via glutathione metabolism improvement one of clinical targets of conducting therapy in patients with IHC accompanying NAFLD.

A number of controlled clinical studies and routine clinical practice studies were performed, in which efficacy of using oral and parenteral ademetonine medicinal products was studied. When receiving short-term therapy lasting up to 2 months, decreased severity or complete relief of such IHC symptoms as icterus, fatigue and itching were reported.

At the same time, hepatic transaminases, AP, γ -GT serum activity and total bilirubin concentrations decreased.

Positive impact of ademetonine both on symptoms severity and laboratory abnormalities intensity in patients with IHC accompanying

NAFLD allowed to include ademetonine in the recommendations of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology (2022) as the drug recommended for cholestasis correction [1].

Conclusion

The use of ademetonine in patients with NAFLD and concomitant IHC is pathogenetically substantiated due to SAME reserves depletion in case of IHC. In clinical practice, ademetonine use results in decreased severity of cholestasis symptoms and improvement of laboratory parameters of liver cholestasis and cytolysis. In summary, ademetonine is an effective medicinal product for treating IHC in patients with NAFLD and can be recommended for inclusion in complex therapy for this condition.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;4(32):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Ju.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical practice guidelines of the National medical Association of Comorbidities investigation, Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on Diagnosis and Treatment of Non-Alcoholic Liver Disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;4(32):104–40 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
2. Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., Nuremberg P., Horton J.D., Cohen J.C., et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*. 2004;40:1387–95. DOI: 10.1002/hep.20466
3. Amarapurkar D.N., Hashimoto E., Lesmana L.A., Sollano J.D., Chen P.J., Goh, K.L. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05042.x
4. Ивашкин В.Т., Дряпкина О.М., Маев И.В., Труханов А.С., Блинов Д.В., Пальгова Л.К. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2015;25(6):31–41. [Ivashkin V.T., Zharkova M.S., Korochanskaya N.V., Khlynov I.B., Uspensky Yu.P. Phenotypes of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Different Regions of the Russian Federation, Diagnostic and Therapeutic Approach in Clinical Practice. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(6):31–41. (In Russ.)].
5. Дряпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (Результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREG L 01903). *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2014;24(4):32–38. [Drapkina O.M., Ivashkin V.T. Epidemiologic features of non-alcoholic fatty liver disease in Russia (Results of open multicenter prospective observational study DIREG L 01903). *Rus J Gastroenterol Hepatol Coloproctol*. 2014;24(4):32–38. (In Russ.)].
6. Younossi Z.M., Stepanova M., Afendy M., Fang Y., Younossi Y., Mir H., et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:524–30.e1; quiz e60. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.03.020
7. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T., Boparai N., Liu Y.C., McCullough A.J. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. 1999;116:1413–9. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70506-8
8. Шиповская АА, Дуданова ОП. Внутрпеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018;90(2):69–74. [Shipovskaya A.A., Dudanova O.P. Intrahepatic cholestasis in non-alcoholic fatty liver disease. *Ter Arkh*. 2018;90:69–74. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890269-74
9. Arab J.P., Arrese M., Trauner M. Recent Insights into the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:321–50. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020117-043617
10. Carr R.M., Oranu A., Khungar V. Non-alcoholic fatty liver disease: Pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016;45:639–52. DOI: 10.1016/j.gtc.2016.07.003
11. Petta S., Gastaldelli A., Rebelos E., Bugianesi E., Mesa P., Miele L., et al. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016;17:2082. DOI: 10.3390/ijms17122082

12. Yu J., Marsh S., Hu J., Feng W., Wu C. The Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Interplay between Diet, Gut Microbiota, and Genetic Background. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:e2862173. DOI: 10.1155/2016/2862173
13. Jung U.J., Choi M-S. Obesity and Its Metabolic Complications: The Role of Adipokines and the Relationship between Obesity, Inflammation, Insulin Resistance, Dyslipidemia and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2014;15:6184–223. DOI: 10.3390/ijms15046184
14. Boden G. Role of Fatty Acids in the Pathogenesis of Insulin Resistance and NIDDM. *Diabetes.* 1997;46:3–10. DOI: 10.2337/diab.46.1.3
15. Kelley D.E., Mookan M., Simoneau J.A., Mandarino L.J. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest.* 1993;92:91–8. DOI: 10.1172/JCI116603
16. Rotter V., Nagaev I., Smith U. Interleukin-6 (IL-6) Induces Insulin Resistance in 3T3-L1 Adipocytes and Is, Like IL-8 and Tumor Necrosis Factor- α , Overexpressed in Human Fat Cells from Insulin-resistant Subjects. *J Biol Chem.* 2003;278:45777–84. DOI: 10.1074/jbc.M301977200
17. Holt H.B., Wild S.H., Wood P.J., Zhang J., Darekar A.A., Dewbury K., et al. Non-esterified fatty acid concentrations are independently associated with hepatic steatosis in obese subjects. *Diabetologia.* 2006;49:141–8. DOI: 10.1007/s00125-005-0070-x
18. Basaranoglu M., Basaranoglu G., Bugianesi E. Carbohydrate intake and nonalcoholic fatty liver disease: fructose as a weapon of mass destruction. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2015;4:109–16. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.11.05
19. Softic S., Cohen D.E., Kahn C.R. Role of Dietary Fructose and Hepatic De Novo Lipogenesis in Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci.* 2016;61:1282–93. DOI: 10.1007/s10620-016-4054-0
20. Koo S-H. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. *Clin Mol Hepatol.* 2013;19:210–5. DOI: 10.3350/cmh.2013.19.3.210
21. Wigg A.J., Roberts-Thomson I.C., Dymock R.B., McCarthy P.J., Grose R.H., Cummins A.G. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut.* 2001;48:206–11. DOI: 10.1136/gut.48.2.206
22. Miele L., Valenza V., La Torre G., Montalto M., Cammarota G., Ricci R., et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md.* 2009;49:1877–87. DOI: 10.1002/hep.22848
23. Zhao M., Zhao L., Xiong X., He Y., Huang W., Liu Z., et al. TMAVA, a Metabolite of Intestinal Microbes, Is Increased in Plasma From Patients With Liver Steatosis, Inhibits γ -Butyrobetaine Hydroxylase, and Exacerbates Fatty Liver in Mice. *Gastroenterology.* 2020;158:2266–81. e27. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.033
24. Caussy C., Hsu C., Lo M-T., Liu A., Bettencourt R., Ajmera V.H. et al. Link between gut-microbiome derived metabolite and shared gene-effects with hepatic steatosis and fibrosis in NAFLD. *Hepatol Baltim Md.* 2018;68:918–32. DOI: 10.1002/hep.29892
25. Loomba R., Schork N., Chen C-H., Bettencourt R., Bhatt A., Ang B., et al. Heritability of Hepatic Fibrosis and Steatosis Based on a Prospective Twin Study. *Gastroenterology.* 2015;149:1784–93. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.08.011
26. Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic Factors in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver and Steatohepatitis. *BioMed Res Int.* 2015;2015:460190. DOI: 10.1155/2015/460190
27. Eslam M., Valenti L., Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* 2018;68:268–79. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.09.003
28. Голованова Е.В., Петраков А.В., Носкова К.К.. Внутривеночный холестаз при хронических заболеваниях печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2011;2:58–67. [Golovanova E.V., Petrakov A.V., Noskova K.K. Intrahepatic cholestasis in chronic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2011;2:58–67. (In Russ.)].
29. Shah R., John S. Cholestatic Jaundice. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
30. Jüngst C., Berg T., Cheng J., Green R.M., Jia J., Mason A.L. et al. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Invest.* 2013;43:1069–83. DOI: 10.1111/eci.12128
31. Aranha M.M., Cortez-Pinto H., Costa A., da Silva I.B.M., Camilo M.E., de Moura M.C., et al. Bile acid levels are increased in the liver of patients with steatohepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008;20:519–25. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f4710a
32. Bechmann L.P., Kocabayoglu P., Sowa J.-P., Sydor S., Best J., Schlattjan M., et al. Free fatty acids repress small heterodimer partner (SHP) activation and adiponectin counteracts bile acid-induced liver injury in superobese patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Baltim Md.* 2013;57:1394–406. DOI: 10.1002/hep.26225
33. Sorrentino P., Tarantino G., Perrella A., Micheli P., Perrella O., Conca P. A clinical-morphological study on cholestatic presentation of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* 2005;50: 1130–35. DOI: 10.1007/s10620-005-2719-1
34. Bhala N., Angulo P., van der Poorten D., Lee E., Jm H., G S., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. *Hepatol Baltim Md.* 2011;54. DOI: 10.1002/hep.24491
35. Lu S.C. S-Adenosylmethionine. *Int J Biochem Cell Biol.* 2000;32:391–5. DOI: 10.1016/s1357-2725(99)00139-9
36. Lieber C.S., Packer L. S-Adenosylmethionine: molecular, biological, and clinical aspects—an introduction. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1148S–50S. DOI: 10.1093/ajcn/76/5.1148S
37. Kinsell L.W., Harper H.A., Barton H.C., Hutchin M.E., Hess J.R. Studies in methionine and sulfur metabolism. I the fate of intravenously administered methionine, in normal individuals and in patients with liver damage. *J Clin Invest.* 1948;27:677–88.
38. Avila M.A., Berasain C., Torres L., Martín-Duce A., Corrales F.J., Yang H., et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000;33:907–14. DOI: 10.1016/s1016-8278(00)80122-1
39. Mato J.M., Corrales F.J., Lu S.C., Avila M.A. S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 2002;16:15–26. DOI: 10.1096/fj.01-0401rev
40. Lu S.C., Alvarez L., Huang Z.Z., Chen L., An W., Corrales F.J., et al. Methionine adenosyltransferase 1A knockout mice are predisposed to liver injury and exhibit increased expression of genes involved in proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001;98:5560–5. DOI: 10.1073/pnas.091016398
41. Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Le Grazie C., Di Padova C., Salerno M.T., et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1989;24:407–15. DOI: 10.3109/00365528909093067
42. Copple B.L., Jaeschke H., Klaassen C.D. Oxidative stress and the pathogenesis of cholestasis. *Semin Liver Dis.* 2010;30:195–204. DOI: 10.1055/s-0030-1253228
43. Ishii H., Adachi M., Fernández-Checa J.C., Cederbaum A.I., Deaciuc I.V., Nanji A.A. Role of apoptosis in alcoholic liver injury. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003;27:1207–12.
44. Webster C.R.L., Boria P., Usechak P., Anwer M.S. S-adenosylmethionine and cAMP confer differential cytoprotection against bile acid-induced apoptosis in canine renal tubular cells and primary rat hepatocytes. *Vet Ther Res Appl Vet Med.* 2002;3:474–84.

45. Balistreri W.F., Leslie M.H., Cooper R.A. Increased cholesterol and decreased fluidity of red cell membranes (spur cell anemia) in progressive intrahepatic cholestasis. *Pediatrics*. 1981;67:461–6.
46. Smith D.J., Gordon E.R. Membrane fluidity and cholestasis. *J Hepatol*. 1987;5:362–5. DOI: 10.1016/S0168-8278(87)80043-0
47. Smith D.J., Gordon E.R. Role of liver plasma membrane fluidity in the pathogenesis of estrogen-induced cholestasis. *J Lab Clin Med*. 1988;112:679–85.
48. Hirata F., Viveros O.H., Diliberto E.J., Axelrod J. Identification and properties of two methyltransferases in conversion of phosphatidylethanolamine to phosphatidylcholine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1978;75:1718–21.
49. Lieber C.S. S-Adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1183S–7S. DOI: 10.1093/ajcn/76.5.1183S
50. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 1990;99:211–5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
51. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., Le Grazie C. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAME) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Investig*. 1992;4:90–100. DOI: 10.1007/BF03258369
52. Podymova S.D., Nadinskaia M.I. Clinical trial of heptral in patients with chronic diffuse liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klin Med (Mosk)* 1998;76:45–8.
53. Frezza M. A meta-analysis of therapeutic trials with ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis. *Ann Ital Med Int*. 1993;8 Suppl:48S–51S.
54. Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C. Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: results of a multicentre observational study in India. *J Indian Med Assoc*. 2013;111:856–9.
55. Харченко Н.В. Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое наблюдательное исследование. *Сучасна Гастроентерологія*. 2013;5:60–8. [Harchenko N.V. Ademetionine in the treatment of intrahepatic cholestasis in routine clinical practice in Ukraine: a prospective post-marketing observational study. *Suchasna Gastroenterologija*. 2013;5:60–8. (In Russ.)].
56. Стельмах В.В., Коваленко А.Л., Попова В.Б., Успенский Ю.П., Морозов В.Г., Беликова Т.Н., и соавт. Результаты мультицентрового открытого сравнительного рандомизированного исследования III фазы REM-Chol-III-16 у пациентов с синдромом внутрипеченочного холестаза при хронических диффузных заболеваниях печени. *Терапевтический архив*. 2021;93(12):1470–1476. [Stel'makh V.V., Kovalenko A.L., Popova V.B., Uspenskiy Y.P., Morozov V.G., Belikova T.N. et al. The results of phase III multicenter open randomized controlled study REM-Chol-III-16 in patients with intrahepatic cholestasis syndrome caused by chronic diffuse liver diseases. *Ter Arkh*. 2021;93:1470–6.] DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201266

Information about the author

Yelena N. Shirokova* — Dr. Sci. (Med.), professor at the Chair of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology at the Sechenov First Moscow state medical university (Sechenov University).
Contact information: elshirokova@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Сведения об авторе

Широкова Елена Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: elshirokova@yandex.ru;
119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Submitted: 08.12.2022 Accepted: 01.02.2023 Published: 28.04.2023
Поступила: 08.12.2022 Принята: 01.02.2023 Опубликовано: 28.04.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии

А.С. Силаева, Е.Л. Буюверова, Ю.О. Шульпекова*

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

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

Цель исследования: представить наблюдение пациентки, в биоптате двенадцатиперстной кишки которой установлено повышенное содержание эозинофилов, которой на основании современных рекомендаций был установлен диагноз функциональной диспепсии. Рассмотреть возможные причины дуоденальной эозинофилии в свете современных представлений.

Основные положения. Пациентка К. 40 лет обратилась с жалобами на диспепсические явления, первое появление которых отметила в 18-летнем возрасте. Пациентка отмечает плохую переносимость консервированной пищи и продуктов, приготовленных путем ферментирования, которые провоцировали нарастание диспепсии и иногда вызвали проявление водянистой диареи. В ходе обследования были исключены «симптомы тревоги». Проведена успешная эрадикационная антигеликобактерная терапия. При морфологическом исследовании желудка: явления слабовыраженного хронического воспаления без кишечной метаплазии и атрофии желез. В биоптате слизистой оболочки нисходящей части двенадцатиперстной кишки установлено умеренное повышение содержания мононуклеаров и эозинофилов в собственной пластинке без проникновения в эпителий ворсин и образования кластеров. Пациентка страдает поллинозом, с помощью кожного прик-теста установлена сенсibilизация к пыльце березы, однако дуоденальную эозинофилию мы не связываем с пищевой аллергией. На основании современных рекомендаций пациентке установлен диагноз функциональной диспепсии. Помимо диетических ограничений, в периоды нарастания диспепсии рекомендованы курсы лечения ингибитором протонной помпы, итопридом и S-метилметионинсульфония хлоридом, оказывающим антигистаминный эффект.

Заключение. Клиническое значение дуоденальной эозинофилии и местной продукции гистамина у пациентов с клиническим диагнозом «функциональная диспепсия» заслуживает особого внимания. Необходимо провести анализ триггерных факторов, провоцирующих нарастание симптомов; в частности, рекомендуется ведение пищевого дневника и исключение пищевой аллергии. Определенное место в лечении ФД с дуоденальной эозинофилией в перспективе могут занять препараты, нейтрализующие действие гистамина.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, дуоденальная эозинофилия, гистамин, S-метилметионинсульфония хлорид

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании «Юнифарм».

Для цитирования: Силаева А.С., Буюверова Е.Л., Шульпекова Ю.О. Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):87–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-87-94>

Duodenal Eosinophilia in Functional Dyspepsia

Alexandra S. Silaeva, Elena L. Bueverova, Yuliya O. Shulpekova*

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

Aim: to present observation of a patient diagnosed with functional dyspepsia based on current guidelines, and having increased eosinophil counts in the biopsy specimen of duodenal mucosa. To consider possible causes of duodenal eosinophilia in the light of present-day concepts.

Highlights. Patient K., 40 years old, complained of dyspeptic phenomena, the first appearance of which she had noted at the age of 18. The patient noted poor tolerance to canned and fermented foods, which provoked an increase in dyspepsia and sometimes caused watery diarrhea. The examination excluded “symptoms of concern”. Successful antihelicobacter eradication therapy was carried out. Morphological examination of the stomach showed phenomena of mild chronic inflammation without intestinal metaplasia or glandular atrophy. A biopsy of the mucosa of the descending part of the duodenum showed a moderate increase in the levels of mononuclears and eosinophils in its *lamina propria* without penetration into the epithelium of the villi or formation of clusters. The patient suffers from pollinosis; sensitization to birch pollen was diagnosed by a skin prick test. However, she has no oral allergy symptoms, which does not allow linking duodenal eosinophilia to food allergy. Based on current guidelines, the patient was diagnosed with functional dyspepsia. In addition to dietary restrictions, treatment courses with a proton

pump inhibitor, itopride, and S-methylmethionine sulfonium chloride, which has an antihistamine effect, were recommended for periods of worsening dyspepsia.

Conclusion. The clinical significance of duodenal eosinophilia and local histamine production in patients with a clinical diagnosis of functional dyspepsia deserves special attention. Triggering factors provoking the worsening of symptoms should be analyzed; in particular, a food diary and exclusion of food allergies are recommended. Histamine-neutralizing drugs may play a role in the treatment of FD with duodenal eosinophilia in the future.

Keywords: functional dyspepsia, duodenal eosinophilia, histamine, S-methylmethionine sulfonium chloride

Conflict of interest: this article was published with support from Unipharm, Inc.

For citation: Silaeva A.S., Bueverova E.L., Shulpekova Yu.O. Duodenal Eosinophilia in Functional Dyspepsia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):87–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-87-94>

Введение

Функциональная диспепсия (ФД) — заболевание со сложным патогенезом, характеризующееся нарушением регуляции по оси «желудочно-кишечный тракт — головной мозг». Происхождение симптомов ФД связывают с развитием висцеральной гиперчувствительности, нарушениями тонуса и моторики (расстройство желудочной аккомодации с перераспределением содержимого и повышением нагрузки на антральный отдел, задержка опорожнения желудка). По современным представлениям, центральную роль в патогенезе этих нарушений отводят повышенной кишечной проницаемости и воспалению низких градаций с повышенным содержанием Т-хелперов 2-го типа и эозинофилов в *lamina propria* двенадцатиперстной кишки [1, 2].

Клиническое наблюдение

Пациентка К. 40 лет обратилась на прием с жалобами на ноющую боль, распирание в эпигастриальной области после приема пищи, а также жжение в эпигастриальной области натощак, учащенную отрыжку. Впервые подобные симптомы появились в возрасте 18 лет и были связаны с психоэмоциональным стрессом (поступление в вуз). С этого периода пациентка отмечает плохую переносимость консервированной пищи, квашеной капусты, красного вина, какао, после употребления которых болевые ощущения в эпигастриальной области значительно усиливаются и могут возникать эпизоды водянистого стула в первые 30–40 мин после употребления таких продуктов. В предыдущие годы несколько раз проводила эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), при которой выявлены признаки хронического антрального гастрита без эндоскопических признаков атрофии, с образованием единичных геморрагических эрозий. Пациентке были назначены курсы лечения ингибиторами протонной помпы и антацидами с не продолжительным эффектом. В 2016 г. при проведении биопсийного быстрого уреазного теста обнаружена инфекция *Helicobacter pylori* и проведена эрадикационная терапия 1-й линии (амоксциллин, кларитромицин, рабепразол), усиленная солями висмута. При контрольном исследовании

(¹³C-уреазный дыхательный тест) получен результат, свидетельствующий об успешной эрадикации. При последующем наблюдении симптомы диспепсии сохранялись, несмотря на устойчивое отсутствие признаков инфицирования *H. pylori* при ежегодном обследовании (тест на антиген в кале и ¹³C-уреазный дыхательный тест). В связи с наличием атопического дерматита в 2019 г. проведены исследования, направленные на исключение целиакии (ввиду возможного сочетания этих заболеваний). Оценивали уровень антител к глиадину IgG (установлено повышение до 50 Ед/мл), тканевой транслугтаминазе Ig A, G (не выявлены) и деамидированным фрагментам глиадина Ig A, G (не выявлены). Проведена биопсия слизистой оболочки из нисходящей части двенадцатиперстной кишки, при которой существенных изменений состояния кишечных ворсин и крипт не выявлено; установлено умеренное повышение содержания мононуклеарных клеток и эозинофилов в собственной пластинке слизистой (не более 25 в нескольких соседних полях зрения при большом увеличении микроскопа), без проникновения в эпител ворсин и без образования кластеров (количественный подсчет содержания эозинофилов не производился).

Из анамнеза жизни известно, что пациентка имеет высшее образование, работает экскурсоводом; профессиональных вредностей не отмечалось. Пациентка не курит и не употребляет алкоголь. Питается нерегулярно, на протяжении последних лет нередко употребляла консервированную и чрезмерно горячую пищу. В семейном анамнезе обращают на себя внимание случаи заболевания раком желудка родной сестры пациентки и бабушки по материнской линии в возрасте 37 и 42 лет соответственно, а также выявление рака толстой кишки у тети в возрасте 50 лет. С подросткового возраста пациентка страдает атопическим дерматитом, обострения провоцирует психоэмоциональный стресс; триггерные пищевые продукты установить не удалось. Кроме того, страдает поллинозом (аллергический ринит, конъюнктивит), с помощью кожного прик-теста установлена сенсибилизация к пыльце березы. С 35 лет определяется артериальная гипертензия, принимает эналаприл.

По данным физикального исследования пациентки на момент обращения: общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Телосложение

нормостеническое. Индекс массы тела 26 кг/м². Кожа розовая, чистая, периферические лимфатические узлы не увеличены. Отеков нет. Со стороны системы дыхания патологических изменений не выявлено. Левая граница относительной сердечной тупости на 1 см кнутри от левой среднеключичной линии в V межреберье. Частота сердечных сокращений 72 в мин., артериальное давление 130/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастральной области. Отделы толстой кишки по данным глубокой пальпации не изменены. Печень и селезенка не увеличены. Со стороны выделительной системы патологических изменений не выявлено.

Ведущим синдромом в картине заболевания был диспепсический. Дальнейшие лабораторно-инструментальные исследования проведены в соответствии с современными клиническими рекомендациями и направлены на дополнительное выявление «симптомов тревоги» и исключение органических изменений желудка и других заболеваний со сходной симптоматикой [1]. Семейный анамнез, отягощенный по развитию злокачественных опухолей, подчеркивал необходимость исключения рака желудка.

По данным общего анализа крови: гемоглобин 140 г/л, эритроциты $4,5 \times 10^{12}$ /л, MCV 92 фл, цветовой показатель 0,93; лейкоциты $9,2 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула не изменена, тромбоциты 220×10^9 /л, СОЭ 15 мм/ч. По данным биохимического анализа крови отклонений не выявлено. Анализ кала на скрытую кровь отрицательный. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости существенных отклонений не обнаружено. У пациентки имелись результаты недавно проведенной колоноскопии, свидетельствовавшие об отсутствии патологических изменений. По данным эзофагогастродуоденоскопии (12.2022 г.): слизистая оболочка тела желудка бледно-розовая, в антральном отделе — умеренно очагово гиперемирована. Перистальтика прослеживается во всех отделах. Луковица двенадцатиперстной кишки правильной формы, слизистая оболочка бледно-розовая; постбульбарные отделы не изменены. Биопсийный быстрый уреазный тест с фрагментом слизистой антрального отдела для выявления геликобактерной инфекции отрицательный.

В связи с наличием эндоскопических признаков хронического гастрита и отягощенным семейным анамнезом по раку желудка, в соответствии с современными рекомендациями по диагностике гастрита произведены биопсии из антрального отдела желудка (2 образца), области угла желудка (1 образец), тела желудка (2 образца — из области малой и большой кривизны) [2]. При морфологическом исследовании выявлены явления слабо выраженного хронического воспаления без кишечной метаплазии и атрофии желез (I стадия 0 степень по системе OLGA (Operative Link for Gastritis

Assessment) и 0 стадия по OLGIM (Operative Link for Gastritis — Intestinal Metaplasia), рис.).

В описываемом случае, с учетом развития рака желудка у ближайших родственников в молодом возрасте, принципиально важное значение имеет тщательный контроль инфицирования *Helicobacter pylori*. С этой целью дополнительно проведен обладающий наиболее высокой точностью ¹³C-уреазный дыхательный тест и получен результат, свидетельствующий об отсутствии инфекции (2,06 DOB, ‰).

У пациентки отсутствовали опухоль, язвенная болезнь, геликобактерный гастрит, указания на прием лекарственных средств и другие факторы, которые могли бы вызывать самостоятельное поражение слизистой оболочки желудка, не установлены органические поражения внутренних органов (печени и желчевыводящих путей, поджелудочной железы, толстой кишки), которые могли бы послужить причиной появления описываемых симптомов. Клиническая картина соответствовала смешанному варианту ФД. С момента успешной эрадикации *Helicobacter pylori* прошло более полугода, и в связи с сохранением симптомов о наличии данного заболевания можно было говорить с полным правом [1].

Пациентке рекомендовано питание с ограничением потребления поваренной соли, пищи, изготовленной путем заквашивания и консервации, регулярный прием пищи. В периоды нарастания диспепсии проводили курсы лечения ингибитором протонной помпы в стандартной дозе, итипридом и S-метилметионинсульфония хлоридом (Гастрарекс), продолжительностью 1 месяц 3–4 раза в год. Эти меры оказали положительный эффект: значительно уменьшилась частота и тяжесть обострений, и в течение последних 2–3 лет пациентка чувствовала себя вполне удовлетворительно, ее работоспособность улучшилась, у нее перестали возникать эпизоды водянистого стула после приема «триггерных» продуктов.

Обсуждение

В представленном наблюдении диагноз ФД был установлен согласно современным рекомендациям, подразумевающим надежное исключение органических заболеваний, протекающих со сходной симптоматикой [3, 4]. Учитывая отягощенный семейный анамнез, особое внимание уделялось исключению предраковых изменений желудка (атрофия и метаплазия) и тщательному контролю статуса инфицирования *H. pylori*.

Пациентка страдала атропическим гастритом и полинозом (аллергия на антиген пыльцы березы). В биоптате двенадцатиперстной кишки у нее установлено наличие воспаления низких градаций с повышенным содержанием эозинофилов в собственной пластинке слизистой. Закономерно возникает вопрос о возможной связи этих явлений.

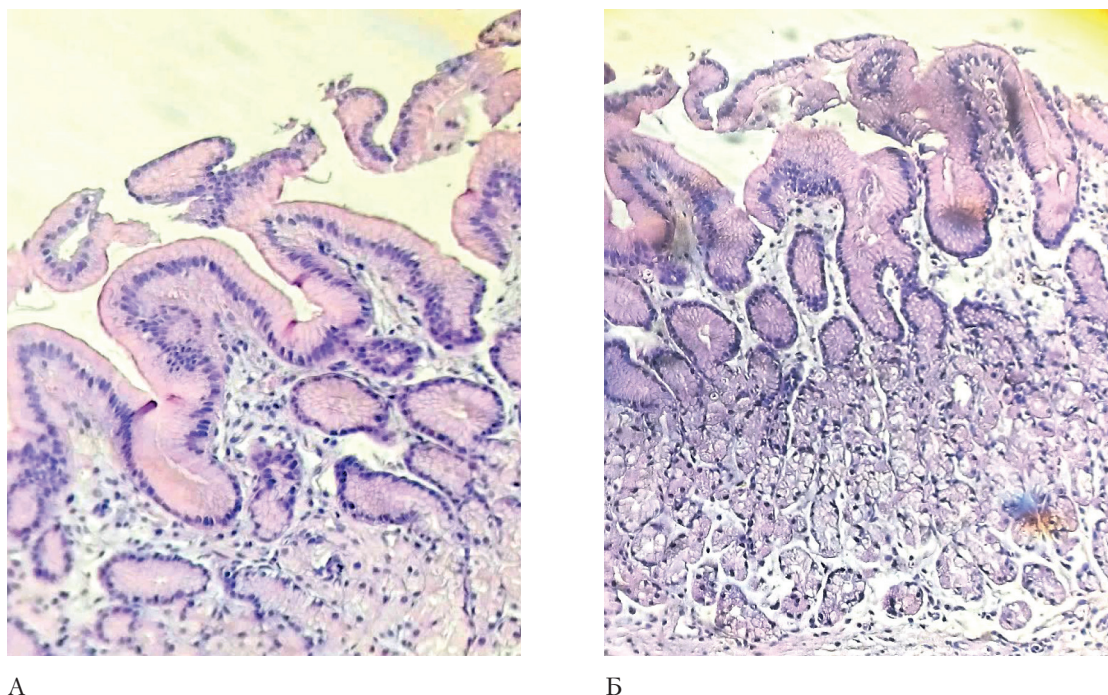


Рис. Биоптат слизистой оболочки тела (А) и антрального отдела (Б) желудка. Отсутствуют признаки атрофии и кишечной метаплазии эпителия

Fig. Biopsy of gastric body mucosa (A) and antral mucosa (B). No signs of atrophy or intestinal epithelial metaplasia

По современным представлениям, нарушения со стороны двенадцатиперстной кишки играют важнейшую роль в расстройствах тонуса и моторики желудка и висцеральной гиперчувствительности при ФД [1, 2]. Биопсия слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки не входит в обязательный план обследования при ФД [3, 4]. При эндоскопических признаках дуоденита биопсия проводится с целью оценки активности воспаления и характера поражения [3, 4]. Оцениваются состояние ворсин, бrunnerовых желез, наличие участков метаплазии, содержание и состав иммунокомпетентных клеток в собственной пластинке (эозинофилы, нейтрофилы, лимфоидные скопления или фолликулы); важным параметром служит содержание интраэпителиальных лимфоцитов на 100 энтероцитов ворсин. Нередко активность дуоденального воспаления оценивается описательно («низких градаций», «умеренно выраженное», «активное»), однако предложены и балльные системы [5].

Дуоденальная эозинофилия рассматривается как характерная черта ФД [1]. Число эозинофилов в собственной пластинке подсчитывают в соседних неперекрывающихся полях зрения при высоком разрешении микроскопа (в качестве нормы предлагается считать ≤ 15). Выявление ≥ 30 эозинофилов в поле зрения при большом увеличении микроскопа в ≥ 3 соседних полях зрения, в особенности

кластерных скоплений, свидетельствует в пользу диагноза «эозинофильный дуоденит» [6, 7].

При ФД отмечается небольшое увеличение содержания эозинофилов в *lamina propria* двенадцатиперстной кишки (на 10–40 % больше, чем у здоровых лиц). Причиной иммунной активации служит повышение проницаемости слизистой оболочки, обусловленное воздействием внутрипросветных (соляная кислота, пищевые компоненты, нарушение микробиоты) и эндогенных факторов (генетическая предрасположенность и стресс). Избыточное проникновение антигенов в собственную пластинку слизистой оболочки провоцирует активацию Т-хелперов 2-го типа и миграцию эозинофилов под влиянием эотаксина (CC-лиганды-11, -24, -26, молекула RANTES, интерлейкин-5, триптаза) [1, 2]. Эозинофилы и привлекаемые ими мастоциты находятся в состоянии активации, характеризующемся повышенной дегрануляцией. Эозинофилы секретируют ряд молекул с противовоспалительным действием, но в то же время посредством выработки главного основного белка, эозинофильной пероксидазы, эозинофильного катионного белка, кортикотропин-рилизинг-гормона стимулируют дегрануляцию тучных клеток. В этом отношении действие эозинофилов существенно влияет на мастоциты Т-хелперов 2-го типа, реализующегося посредством интерлейкинов-4, -5, -13.

Отсутствие четкой связи плотности расположения эозинофилов в дуоденальной слизистой оболочке и степени их дегрануляции с кишечной проницаемостью может объясняться несовершенством методов оценки этих параметров [8].

В метаанализе 22 исследований «случай — контроль» с участием 1108 пациентов с ФД и 893 пациентов контрольной группы без диспепсии показана связь клинических проявлений с наличием признаков малоактивного воспаления в двенадцатиперстной кишке и повышенным содержанием эозинофилов, хотя авторы отмечают неоднородность данных. При ФД в *lamina propria* двенадцатиперстной кишки определялось значительное повышение содержания эозинофилов (совокупная стандартизованная разность средних 1,29; 95 % ДИ 0,85–1,73; $p = 0,0001$) и тучных клеток (совокупная стандартизованная разность средних 2,11; 95 % ДИ 1,14–3,07; $p = 0,0001$). Степень дегрануляции эозинофилов при ФД оказалась значительно повышенной (отношение шансов 3,78; 95 % ДИ 6,76–4,48; $p = 0,0001$). При ФД, развитие которой можно связать с перенесенной желудочно-кишечной инфекцией («постинфекционная ФД»), содержание эозинофилов было особенно высоким (совокупная стандартизованная разность средних 3,91; 95 % ДИ 1,32–6,51; $p = 0,001$ по сравнению с контрольной группой без диспепсии и 1,42; 95 % ДИ 0,88–1,96; $p = 0,001$ по сравнению с группой ФД без связи с перенесенной инфекцией). Достоверных различий в содержании эозинофилов в зависимости от клинического подтипа ФД (синдром эпигастральной боли или постпрандиальный дистресс-синдром) не наблюдалось [9].

Многие авторы подчеркивают вариабельность содержания эозинофилов в зависимости от местности проживания и характера питания. Значение имеют степень пептической агрессии, наличие дисбиоза или избыточного бактериального роста в верхних отделах тонкой кишки, недавно перенесенные инфекции и паразитозы; в связи с этим биопсия дуоденальной слизистой оболочки проводится скорее с целью дифференциальной диагностики нежели для подтверждения диагноза ФД [1–4]. Оценка дегрануляции требует применения достаточно сложных методик, информативность которых неоднозначна.

Разнообразие функций эозинофилов в кишечнике, их влияние на реакции иммунитета, репарацию и фиброз подтолкнули к более углубленному изучению механизмов, влияющих на привлечение и функциональную активность этих клеток. Исследования последних лет показали критически важную связь состояния кишечных эозинофилов с микробиомом. Оказывая влияние на продукцию хемокинов и активность эозинофилов, кишечные микроорганизмы могут определять ремоделирование ткани кишечника и степень сенсибилизации к пищевым антигенам [5]. Особый аспект изучения — взаимодействие эозинофилов с клетками

нервной системы. В двенадцатиперстной кишке эозинофилы расположены в непосредственной близости от нейронов подслизистого сплетения, и при ФД степень их активации взаимосвязана с ремоделированием тонких нервных волокон [10]. Эозинофилы активируются под влиянием нейромедиаторов: ацетилхолина и субстанции Р. И напротив, описано влияние эозинофилов на выработку серотонина и субстанции Р клетками дорсального спинального ганглия, что свидетельствует об их роли как своеобразных подвижных «сенсоров» нервной системы [1].

Симптомы функциональных расстройств органов пищеварения и избыточного бактериального роста в кишечнике (боль в эпигастральной области, атаки водянистой диареи в ответ на прием пищи) имеют определенное сходство с проявлениями так называемой «гистаминовой интолерантности» и часто бывают спровоцированы употреблением видов пищи, богатых биогенными аминами (консервы, вино, блюда, приготовленные путем заквашивания, длительно хранившиеся рыба и мясо и пр.) [11]. Избыточное высвобождение гистамина мастоцитами, которое поддерживается эозинофилами и действием внутрипросветных раздражителей, способствует поддержанию висцеральной гиперчувствительности и моторных нарушений. В слизистой оболочке тонкой кишки гистамин нейтрализуется гистаминазой, ограничивающей повреждающее действие этого биогенного амина и его попадание в кровь. Внутри клеток метилирование и нейтрализацию гистамина осуществляет гистамин-N-метилтрансфераза. Полиморфизм генов этих ферментов лежит в основе индивидуальной восприимчивости к действию гистамина [11]. Описано 4 типа рецепторов гистамина (histamine receptor, HR): H1R, H2R, H3R и H4R. Гены, кодирующие строение HR, подвержены альтернативному сплайсингу, их активность может меняться в зависимости от условий среды. Гистамин стимулирует секрецию соляной кислоты, усиливает воспалительную реакцию и сокращение гладкомышечных клеток. На иммунокомпетентных клетках, в кишечном эпителии и нейроэндокринных клетках представлены преимущественно H4R [12]. Выполняя ряд важных гомеостатических функций, гистамин играет решающую роль в активации оси интерлейкин-18 / рецептор интерлейкина-18 и может усиливать проницаемость слизистого барьера. При стимуляции H4R эозинофилов существенно возрастает их реактивность.

Повышенную кишечную проницаемость и дуоденальное воспаление при ФД нельзя рассматривать в отрыве от изменений микробиома [13]. «Бактериальная нагрузка» на слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки взаимосвязана с тяжестью постпрандиальных симптомов. Одним из важных аспектов влияния микроорганизмов выступает их способность вырабатывать гистамин, что особенно характерно для грамотрицательных и некоторых

молочнокислых бактерий. В этом отношении их вклад в развитие симптомов может быть аналогичным де-грануляции эозинофилов и мастоцитов. Повышенное содержание *Porphyromonas* в дуоденальной слизи-стой оболочке коррелирует с выраженностью симп-томов ФД и плотностью эозинофилов [14].

У определенной доли пациентов, которым уста-навливается диагноз ФД, нельзя полностью ис-ключить вклад реакций гиперчувствительности в патогенез симптомов. По данным популяционно-го исследования, бронхиальная астма, пищевая ал-лергия, аллергия на пыльцу и животных, псориаз и ревматоидный артрит оказались статистически значимо ассоциированы с ФД и синдромом раздра-женного кишечника. Бронхиальная астма (ОШ = 1,32; 95 % ДИ = 1,04–1,68, $P = 0,025$), пищевая аллергия (ОШ = 1,78; 95 % ДИ = 1,28–2,49, $P = 0,001$) могут рассматриваться как независимые предикторы наличия ФД [10]. Особенно велика вероятность сочетания с atopическими заболеваниями у пациентов с двумя или более функциональ-ными расстройствами [15, 16].

В рассмотренном клиническом наблюдении име-ло место сочетание atopического дерматита и пол-линоза с гиперчувствительностью к антигену пы-льцы березы и дуоденальной эозинофилии. У 70 % пациентов с сенсибилизацией к основному антигену пыльцы березы (*Betula verrucosa*, Bet v 1) наблю-дается перекрестная аллергическая реакция на ряд овощей, фруктов и видов зелени, которая обычно ограничивается полостью рта и носа. В силу бы-строго разрушения этого аллергена при нагревании и в кислой среде желудка аллерген часто не до-стигает двенадцатиперстной кишки, и кишечные симптомы развиваются очень редко. В силу этого элиминационная диета при аллергии к антигенам пыльцы березы с исключением достаточно широ-кого спектра фруктов, ягод, моркови, сельдерея не всегда обоснована. Рекомендуются ведение пи-щевых дневника для установления причинно-след-ственной связи. В описываемом случае у пациен-ки не отмечалось симптомов аллергии со стороны ротовой полости и четкого нарастания симптомов при употреблении продуктов, содержащих Bet v 1. В последние годы выделен другой важный компо-нент, содержащийся в пыльце березы и других рас-тений (Bet v 2 — белок из семейства профилинов); в одной из работ показано, что при выявлении спе-цифических IgE к Bet v 1 и профилину существен-но чаще наблюдаются проявления аллергии со сто-роны не только полости рта, но и кишечника [17]. Высокая распространенность atopии в популяции делает актуальным изучение ее возможного вклада в патогенез случаев диспепсии, соответствующих диагнозу «ФД». Изучение этого вопроса затрудне-но не только широкой вариабельностью клиниче-ских проявлений сенсибилизации и ее лаборатор-ных маркеров, но и тем фактом, что эозинофилия часто обусловлена не IgE-опосредованными реак-циями гиперчувствительности [18].

Лекарственными препаратами первой линии в лечении ФД при любом клиническом варианте остаются ингибиторы протонной помпы. Оказывая антисекреторное действие, они способствуют вос-становлению целостности слизистого барьера и опосредованно проявляют противовоспалитель-ный эффект с уменьшением содержания эозино-филов в двенадцатиперстной кишке. Интересно, что именно «антиэозинофильный» эффект инги-биторов протонной помпы оказался в наибольшей степени ассоциирован с клинической эффектив-ностью при ФД. У пациентов с рефрактерными симптомами ФД, сохраняющимися на фоне при-ема этих препаратов более месяца, устойчиво со-храняются и признаки воспаления с эозинофилией в собственной пластинке двенадцатиперстной киш-ки [19]. «Традиционные» прокинетики, раститель-ные препараты комбинированного действия, ней-ромодуляторы, эффективные у значительной части пациентов, все же характеризуются ограниченным спектром действия в лечении функциональных расстройств.

Сложность патофизиологических механизмов ФД диктует необходимость поиска новых мишеней терапевтического воздействия; перспективным на-правлением представляется применение препара-тов антигистаминного действия, пробиотиков, «ки-шечных» антибиотиков [20]. Актуальной остается проблема лечения часто рецидивирующих и реф-рактерных форм ФД. Изучаются новые антисек-реторные средства (калий-конкурентные блокаторы протонной помпы), средства, улучшающие же-лудочную аккомодацию (ацитамид, азапироны), стимулирующие восстановление барьерных свойств слизистой оболочки, нейромодуляторы центрального и периферического действия. Косвенным подтверж-дением роли дисбиоза в начальных отделах тонкой кишки в развитии ФД служит эффективность ри-факсимины, некоторых пробиотических штаммов (*Lactobacillus gasseri* OLL2716, *Bacillus coagulans* MY01, *Bacillus subtilis* MY02 и др.) [21].

Эффективность антигистаминных и антилей-котриеновых препаратов в лечении ФД в педиа-трической практике пробудила особый интерес к возможности применения подобных препаратов у взрослых. В отдельных работах получены дан-ные об эффективности блокады H1R и сочетанной блокады H1R и H2R ранитидином и лоратадином. У пациентов с ФД, ответивших на такое лечение, отмечалось более высокое исходное содержание эо-зинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперст-ной кишки [22, 23].

Немаловажен аспект поддержания целост-ности эпителиального барьера, препятствующе-го воздействию агрессивных факторов. Одним из важных компонентов предэпителиальной за-щиты служит выработка муцина; муцин с недоста-точной степенью сульфатирования гидратирован в меньшей степени и подвержен бактериальной деградации. В качестве естественных донаторов

серы, поддерживающих выработку муцина, выступают метионин, цистеин и продукты, богатые биологически наиболее доступным источником серы — метилметионинсульфонием (S-метионин, или витамин U). Примеры таких продуктов: белокочанная капуста, спаржа, желток яйца, молоко, зелень, морковь. Вынужденная необходимость ограничивать употребление многих из перечисленных видов пищи при заболеваниях желудочно-кишечного тракта препятствует достаточному поступлению витамина U. В качестве источника этого вещества применяется препарат «Гастрарекс», содержащий 300 мг метилметионинсульфония в капсуле. Выступая донором метильных групп в процессах синтеза белка и антиоксидантной защиты, гастрарекс стимулирует регенерацию эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки, а в качестве донора серы — поддерживает выработку муцина. Еще один важный аспект действия метилметионинсульфония — метилирование гистамина с превращением его в неактивную форму — метилгистамин, что способствует снижению секреции соляной кислоты и регрессии воспаления.

Благодаря сочетанию этих эффектов гастрарекс может способствовать уменьшению выраженности симптомов диспепсии [24–26]. Гастрарекс безопасен в применении, что позволяет рекомендовать данный препарат в качестве дополнения к современным схемам лечения ФД и гастрита.

Заключение

Клиническое значение дуоденальной эозинофилии и местной продукции гистамина у пациентов с клиническим диагнозом ФД заслуживает особого внимания; осложняющим моментом выступает отсутствие четких параметров нормы и сложность оценки функциональной активности клеток. В случаях сочетания ФД с atopическими заболеваниями следует проанализировать наличие возможных признаков пищевой аллергии, в том числе с помощью ведения пищевого дневника. Одним из перспективных аспектов лечения ФД может стать применение средств, нейтрализующих действие гистамина.

Литература / References

- Ceulemans M., Jacobs I., Wauters L., Vanuytsel T. Immune Activation in Functional Dyspepsia: Bystander Becoming the Suspect. *Front Neurosci.* 2022;16:831761. DOI: 10.3389/fnins.2022.831761
- Wauters L., Ceulemans M., Vanuytsel T. Duodenum at a crossroads: Key integrator of overlapping and psychological symptoms in functional dyspepsia? *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(10):e14262. DOI: 10.1111/nmo.14262
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russ. z gastroenterol, gepatol, koloproktol.* 2017;27(1):50–61 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russ. z gastroenterol, gepatol, koloproktol.* 2021;31(4):70–99 (In Russ.).] DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
- Chaudhari A.A., Rane S.R., Jadhav M.V. Histomorphological Spectrum of Duodenal Pathology in Functional Dyspepsia Patients. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):EC01–4. DOI: 10.7860/JCDR/2017/25297.9985
- Turner K.O., Collins M.H., Walker M.M., Genta R.M. Quantification of Mucosal Eosinophils for the Histopathologic Diagnosis of Eosinophilic Gastritis and Duodenitis: A Primer for Practicing Pathologists. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2022;46(4):557–66. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001843
- Isson S., Talley N.J., Holtmann G. Eosinophilic Gastritis and Eosinophilic Duodenitis. *Curr Treat Options Gastro.* 2022;20:501–11. DOI: 10.1007/s11938-022-00392-z
- Jiménez-Saiz R., Anipindi V.C., Galipeau H., Ellenbogen Y., Chaudhary R., Koenig J.F., et al. Microbial Regulation of Enteric Eosinophils and Its Impact on Tissue Remodeling and Th2 Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:155. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00155
- Shah A., Fairlie T., Brown D., Jones M.P., Eslick G.D., Duncanson K., et al. Duodenal Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022;20:2229–42.e29. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.014
- Lee M.J., Jung H.K., Lee K.E., Mun Y.C., Park S. De-granulated Eosinophils Contain More Fine Nerve Fibers in the Duodenal Mucosa of Patients With Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(2):212–21. DOI: 10.5056/jnm18176
- Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués M.T., Latorre-Moratalla M., Vidal-Carou M.D.C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules.* 2020;10(8):1181. DOI: 10.3390/biom10081181
- Wechsler J.B., Szabo A., Hsu C.L., Krier-Burris R.A., Schroeder H.A., Wang M.Y., et al. Histamine drives severity of innate inflammation via histamine 4 receptor in murine experimental colitis. *Mucosal Immunol.* 2018;11(3):861–70. DOI: 10.1038/mi.2017.121
- Shanahan E.R., Kang S., Staudacher H., Shah A., Do A., Burns G., et al. Alterations to the duodenal microbiota are linked to gastric emptying and symptoms in functional dyspepsia. *Gut.* 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326158
- Vanuytsel T., Bercik P., Boeckstaens G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut–brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut.* 2023; 72(4):787–98. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320633
- Koloski N., Jones M., Walker M.M., Veysey M., Zala A., Keely S., et al. Population based study: atopy and autoimmune diseases are associated with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, independent of psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(5):546–55. DOI: 10.1111/apt.15120
- Jones M.P., Walker M.M., Ford A.C., Talley N.J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders

- among 23,471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(4):382–91. DOI: 10.1111/apt.12846
17. Högerle C., San Nicolo M., Gellrich D., Eder K., Gröger M. Clinical Relevance of Profilin Sensitization Concerning Oral Allergy Syndrome in Birch Pollen Sensitized Patients. *J Asthma Allergy.* 2022;15:249–55. DOI: 10.2147/JAA.S348650
 18. Kanikowska A., Janisz S., Mańkowska-Wierzbicka D., Gabryel M., Dobrowolska A., Eder P. Management of Adult Patients with Gastrointestinal Symptoms from Food Hypersensitivity-Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(24):7326. DOI: 10.3390/jcm11247326
 19. Wauters L., Ceulemans M., Schol J., Farré R., Tack J., Vanuytsel T. The Role of Leaky Gut in Functional Dyspepsia. *Front Neurosci.* 2022 Mar 29;16:851012. DOI: 10.3389/fnins.2022.851012
 20. Vandenberghe A., Schol J., Van den Houde K., Masuy I., Carbone F., Tack J. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2020;21(3):365–76. DOI: 10.1080/14656566.2019.1707805
 21. Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J. Functional dyspepsia. *The Lancet.* 2020;396:1689–702. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30469-4
 22. Potter M.D.E., Goodsall T.M., Walker M.M., Talley N.J. Dual histamine blockade for the treatment of adult functional dyspepsia: a single centre experience. *Gut.* 2019;69(5):966.
 23. Chaves J., Pita I., Libânio D., Pimentel-Nunes P. Pharmacological Treatment of Functional Dyspepsia: An Old Story Revisited or a New Story to Be Told? A Clinical Review. *GE Port J Gastroenterol.* 2022. DOI: 10.1159/000526674
 24. Watanabe T., Ohara S., Miyazawa S., Saigenji K., Hotta K. Augmentative effects of L-cysteine and methionine sulphonium chloride on mucin secretion in rabbit gastric mucous cells. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(1):45–52. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02037
 25. Magierowska K., Korbut E., Wójcik-Grzybek D., Bakalarz D., Sliwowski Z., Cieszkowski J., et al. Mitochondria-targeted hydrogen sulfide donors versus acute oxidative gastric mucosal injury. *J Control Release.* 2022 Aug;348:321–34. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.051
 26. Asha D., Patel A.D., Prajapati N.K. Review on Biochemical Importance of Vitamin U. *J Chem Pharm Res.* 2012;4(1):209–15.

Сведения об авторах

Силаева Александра Сергеевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: sil.sleep@mail.ru;
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-0990>

Бувверова Елена Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ele-bueverova@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Information about the authors

Alexandra S. Silaeva — student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sil.sleep@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-0990>

Elena L. Bueverova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ele-bueverova@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Поступила: 27.02.2023 Принята: 17.04.2023 Опубликовано: 28.04.2023
Submitted: 27.02.2023 Accepted: 17.04.2023 Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Duodenal Eosinophilia in Functional Dyspepsia

Alexandra S. Silaeva, Elena L. Bueverova, Yuliya O. Shulpekova*

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

Aim: to present observation of a patient diagnosed with functional dyspepsia based on current guidelines, and having increased eosinophil counts in the biopsy specimen of duodenal mucosa. To consider possible causes of duodenal eosinophilia in the light of present-day concepts.

Highlights. Patient K., 40 years old, complained of dyspeptic phenomena, the first appearance of which she had noted at the age of 18. The patient noted poor tolerance to canned and fermented foods, which provoked an increase in dyspepsia and sometimes caused watery diarrhea. The examination excluded "symptoms of concern". Successful antihelicobacter eradication therapy was carried out. Morphological examination of the stomach showed phenomena of mild chronic inflammation without intestinal metaplasia or glandular atrophy. A biopsy of the mucosa of the descending part of the duodenum showed a moderate increase in the levels of mononuclears and eosinophils in its *lamina propria* without penetration into the epithelium of the villi or formation of clusters. The patient suffers from pollinosis; sensitization to birch pollen was diagnosed by a skin prick test. However, she has no oral allergy symptoms, which does not allow linking duodenal eosinophilia to food allergy. Based on current guidelines, the patient was diagnosed with functional dyspepsia. In addition to dietary restrictions, treatment courses with a proton pump inhibitor, itopride, and S-methylmethionine sulfonium chloride, which has an antihistamine effect, were recommended for periods of worsening dyspepsia.

Conclusion. The clinical significance of duodenal eosinophilia and local histamine production in patients with a clinical diagnosis of functional dyspepsia deserves special attention. Triggering factors provoking the worsening of symptoms should be analyzed; in particular, a food diary and exclusion of food allergies are recommended. Histamine-neutralizing drugs may play a role in the treatment of FD with duodenal eosinophilia in the future.

Keywords: functional dyspepsia, duodenal eosinophilia, histamine, S-methylmethionine sulfonium chloride

Conflict of interest: this article was published with support from Unipharm, Inc.

For citation: Silaeva A.S., Bueverova E.L., Shulpekova Yu.O. Duodenal Eosinophilia in Functional Dyspepsia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):87–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-87-94>

Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии

А.С. Силаева, Е.Л. Буеверова, Ю.О. Шульпекова*

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

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

Цель исследования: представить наблюдение пациентки, в биоптате двенадцатиперстной кишки которой установлено повышенное содержание эозинофилов, которой на основании современных рекомендаций был установлен диагноз функциональной диспепсии. Рассмотреть возможные причины дуоденальной эозинофилии в свете современных представлений.

Основные положения. Пациентка К. 40 лет обратилась с жалобами на диспепсические явления, первое появление которых отметила в 18-летнем возрасте. Пациентка отмечает плохую переносимость консервированной пищи и продуктов, приготовленных путем ферментирования, которые провоцировали нарастание диспепсии и иногда вызвали проявление водянистой диареи. В ходе обследования были исключены «симптомы тревоги». Проведена успешная эрадикационная антигеликобактерная терапия. При морфологическом исследовании желудка: явления слабовыраженного хронического воспаления без кишечной метаплазии и атрофии желез. В биоптате слизистой оболочки нисходящей части двенадцатиперстной кишки установлено умеренное повышение содержания мононуклеаров и эозинофилов в собственной пластинке без проникновения в эпителий ворсин и образования кластеров. Пациентка страдает поллинозом, с помощью кожного прик-теста установлена сенсibilизация к пыльце березы, однако дуоденальную эозинофилию мы не связываем с пищевой аллергией. На основании современных рекомендаций пациентке установлен диагноз функциональной диспепсии. Помимо диетических ограничений, в периоды нарастания диспепсии рекомендованы курсы лечения ингибитором протонной помпы, итопридом и S-метилметионинсульфония хлоридом, оказывающим антигистаминный эффект.

Закключение. Клиническое значение дуоденальной эозинофилии и местной продукции гистамина у пациентов с клиническим диагнозом «функциональная диспепсия» заслуживает особого внимания. Необходимо

провести анализ триггерных факторов, провоцирующих нарастание симптомов; в частности, рекомендуется ведение пищевого дневника и исключение пищевой аллергии. Определенное место в лечении ФД с дуоденальной эозинофилией в перспективе могут занять препараты, нейтрализующие действие гистамина.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, дуоденальная эозинофилия, гистамин, S-метилметионинсульфония хлорид

Конфликт интересов: статья опубликована при поддержке компании «Юнифарм».

Для цитирования: Силаева А.С., Буеверова Е.Л., Шульпекова Ю.О. Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):89–94. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-87-94>

Background

Functional dyspepsia (FD) is a disease with a complex pathogenesis characterized by dysregulation along the gut–brain axis. The origin of FD symptoms is associated with the development of visceral hypersensitivity, tone and motility disorders (impaired gastric accommodation with redistribution of contents and increased load on the antrum, and delayed gastric emptying). According to the current ideas, one of the central roles in the pathogenesis of these disorders is assigned to increased intestinal permeability and low-grade inflammation with increased counts of T-helper 2 cells and eosinophils in lamina propria of the duodenum [1, 2].

Clinical observation

Patient K., 40 years old, complained of aching pain, feeling of distention in the epigastric region after a meal, burning in the epigastric region on an empty stomach, and frequent belching. Such symptoms first appeared at the age of 18 and were associated with psycho-emotional stress (university entrance). Since then, the patient noted poor tolerance to canned food, sauerkraut, red wine, cocoa, after consumption of which the pain in the epigastric region increased significantly, and episodes of watery stools would occur during the first 30–40 min after consumption of such products. She underwent esophago-gastroduodenoscopy (EGDS) several times in previous years, which revealed signs of chronic antral gastritis without endoscopic signs of atrophy, with single hemorrhagic erosions. The patient was treated with proton pump inhibitors and antacids with a short-term effect. In 2016, a biopsy rapid urease test revealed *Helicobacter pylori* infection, after which a first-line eradication therapy (amoxicillin, clarithromycin, and rabeprazole) enhanced with bismuth salts was performed. A control study (^{13}C -urease breath test) showed a result indicating successful eradication. At follow-up, symptoms of dyspepsia persisted despite the consistent absence of signs of

H. pylori infection at annual examination (fecal antigen test and ^{13}C -urease breath test). Due to the presence of atopic dermatitis, tests were conducted in 2019 to rule out celiac disease (due to a possible combination of these diseases). We evaluated the level of antibodies to gliadin IgG (found to be elevated up to 50 U/ml), tissue transglutaminase Ig A, G (not detected) and deamidated gliadin fragments Ig A, G (not detected). Biopsy of mucosa from the descending part of the duodenum was performed, which did not detect any significant changes in intestinal villi or crypts; moderate increase of mononuclear cells and eosinophils in lamina propria (no more than 25 in several neighboring fields of view under high magnification microscope) was found, without intrusion into villous epithelium or clustering (quantitative counting of eosinophils was not performed).

From her social history, it is known that the patient has higher education, works as a tour guide; no occupational hazards were noted. The patient does not smoke or drink alcohol. She eats irregularly; over the past few years she often consumed canned and excessively hot food. In the family history it is noteworthy that the patient's sister and maternal grandmother had stomach cancer at the age of 37 and 42 years, respectively, and that her aunt had colon cancer at the age of 50. The patient has suffered from atopic dermatitis since adolescence, with exacerbations provoked by psycho-emotional stress; trigger foods could not be identified. In addition, she suffers from pollinosis (allergic rhinitis and conjunctivitis); sensitization to birch pollen was determined by skin prick-test. Arterial hypertension has been diagnosed since the age of 35; the patient takes enalapril.

Physical examination of the patient at the visit: Overall health is satisfactory, consciousness is clear. Normosthenic body type. Body mass index is 26 kg/m². The skin is pink, clean, peripheral lymph nodes are not enlarged. No edemas. No abnormal changes in the respiratory system. The left border of relative cardiac dullness is 1 cm

medial to the left midclavicular line in the 5th intercostal space. The heart rate is 72 beats per minute, blood pressure is 130/90 mm Hg. The abdomen is soft on palpation, and tender in the epigastric region. On deep palpation, the sections of the large intestine are unaltered. The liver and spleen are not enlarged. No pathological changes in the excretory system revealed.

The leading syndrome in the disease pattern was that of dyspepsia. Further laboratory instrumental tests were performed in accordance with current clinical guidelines, which were aimed at detection of further “symptoms of concern” and exclusion of organic changes of the stomach and other diseases with similar symptoms [1]. Positive family history for malignant tumors required to exclude gastric cancer.

Clinical blood count: hemoglobin 140 g/l, erythrocytes $4.5 \times 10^{12}/l$, MCV 92 fl, color index 0.93; leukocytes $9.2 \times 10^9/l$, leukocytic formula unchanged, platelets $220 \times 10^9/l$, sedimentation rate 15 mm/h. No abnormalities were detected by biochemical blood tests. Fecal occult blood test was negative. Ultrasound examination of the abdominal organs did not reveal any significant abnormalities. The patient had the results of a recent colonoscopy testifying to the absence of pathological changes.

Esophagogastroduodenoscopy (12.2022): Gastric body mucosa is pale pink; antral mucosa is moderately focally hyperemic. Peristalsis was visible in all areas. The duodenal bulb is regular in shape, with pale pink mucosa; the postbulbar areas are unaltered. Biopsy rapid urease test for helicobacter infection with a fragment of antral mucosa was negative.

In view of the endoscopic signs of chronic gastritis and positive family history for gastric cancer, biopsies were taken from the antrum (2 samples), gastric angle (1 sample), and gastric body (2 samples — from the lesser and greater curvature) in accordance with the latest guidelines on gastritis diagnosis [2]. Morphological examination revealed phenomena of mild chronic inflammation without intestinal metaplasia or glandular atrophy (stage I grade 0 according to OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) and stage 0 according to OLGIM (Operative Link for Gastritis — Intestinal Metaplasia), Figure 1).

In this case, considering the development of gastric cancer in close relatives at a young age, a thorough control of *Helicobacter pylori* infection is of fundamental importance. For this purpose, an additional ^{13}C -urease breath test with the highest

accuracy was performed and the result obtained indicated the absence of infection (2.06 DOB, ‰).

The patient did not have a tumor, peptic ulcer, or helicobacter gastritis, no evidence of taking medications or other factors which could have caused an autonomous lesion of gastric mucosa; also, no organic lesions of internal organs (liver or biliary tract, pancreas, or colon) which could have triggered the development of the described symptoms were detected. The clinical presentation corresponded to mixed-type FD. More than six months had passed since successful eradication of *Helicobacter pylori*, and, as the symptoms persisted, we could rightfully assume the presence of this disease [1].

The patient was recommended a diet with restricted intake of salt and foods made by fermentation or preservation, as well as regular meals. During periods of worsening dyspepsia, the patient was treated with proton pump inhibitor in a standard dose, itopride, and S-methylmethionine sulfonium chloride (Gastrarex) for 1 month three to four times a year. These measures had a positive effect: the frequency and severity of exacerbations decreased significantly, and for the last 2–3 years the patient felt quite satisfactory; her working ability improved, she no longer had episodes of watery stools after eating the “trigger” foods.

Discussion

In this case, the diagnosis of FD was made according to current guidelines, which imply reliable exclusion of organic diseases with similar symptoms [3, 4]. Taking into account the burdened familial history, special attention was paid to the exclusion of precancerous gastric lesions (atrophy and metaplasia), and close monitoring of *H. pylori* infection status.

The patient suffered from atopic gastritis and pollinosis (allergy to birch pollen antigen). A biopsy of her duodenum showed low-grade inflammation with increased eosinophil counts in the lamina propria. Legitimate question arises about the possible association of these phenomena.

According to present-day ideas, duodenal disorders play the major role in the impairment of gastric tone and motility, and visceral hypersensitivity in FD [1, 2]. Biopsy of duodenal mucosa is not part of the obligatory examination plan in PD [3, 4]. If endoscopic signs of duodenitis are present, a biopsy is performed to assess the severity of inflammation and the nature of the lesion [3, 4]. The state of villi and Brunner's glands, the presence of metaplasia areas, the

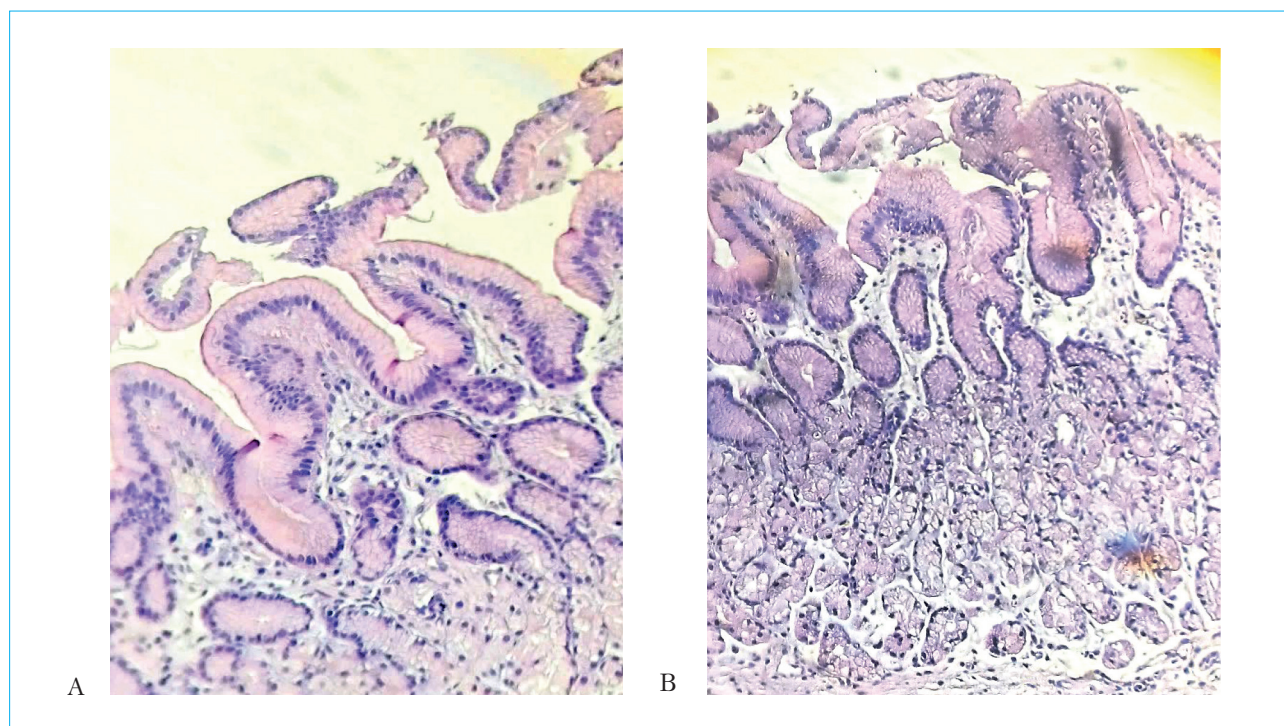


Fig. Biopsy of gastric body mucosa (A) and antral mucosa (B). No signs of atrophy or intestinal epithelial metaplasia

Рис. Биоптат слизистой оболочки тела (А) и антрального отдела (Б) желудка. Отсутствуют признаки атрофии и кишечной метаплазии эпителия

counts and composition of immunocompetent cells in the lamina propria (eosinophils, neutrophils, lymphoid clusters or follicles) are assessed; the count of intraepithelial lymphocytes per 100 villous enterocytes is an important parameter. The severity of duodenal inflammation is often assessed descriptively (as “low-grade”, “moderate”, or “active”), but scoring systems have also been proposed [5].

Duodenal eosinophilia is considered a characteristic feature of FD [1]. The number of eosinophils in the lamina propria is counted in adjacent nonoverlapping fields of view at high microscope resolution (≤ 15 is suggested as normal). Detection of ≥ 30 eosinophils per field of view at high microscope magnification in ≥ 3 adjacent fields of view, especially in clusters, supports the diagnosis of “eosinophilic duodenitis” [6, 7].

In FD, there is a slight increase in the eosinophil count in the lamina propria of the duodenum (10–40 % more than in healthy individuals). The cause of immune activation is increased mucosal permeability due to the influence of intraluminal (hydrochloric acid, food components, impaired microbiota) and endogenous factors (genetic predisposition and stress). Excessive penetration of antigens into mucosal lamina propria provokes

activation of T-helper type 2 cells and migration of eosinophils under the influence of eotaxins (CC-ligands-11, -24, -26, RANTES molecule, interleukin-5, tryptase) [1, 2]. Eosinophils and mastocytes attracted by them are in a state of activation characterized by increased degranulation. Eosinophils secrete a number of molecules with anti-inflammatory effects, but at the same time, through the production of major basic protein, eosinophil peroxidase, eosinophilic cationic protein, and corticotropin-releasing hormone, they stimulate mast cell degranulation. In this respect, the action of eosinophils is concomitant with the effect of T-helper 2 cells on mastocytes, which is realized by means of interleukins -4, -5, -13. Lack of a clear association of the density of eosinophils in the duodenal mucosa and the degree of their degranulation with intestinal permeability can be explained by imperfect methods for assessing these parameters [8].

A meta-analysis of 22 case-control studies involving 1108 patients with FD and 893 control patients without dyspepsia showed an association of clinical manifestations with the signs of low-active inflammation in the duodenum and elevated eosinophil counts, although the authors noted heterogeneity in the data. In FD, the duodenal

lamina propria showed a significant increase in eosinophils (pooled standardized mean difference, 1.29; 95 % CI 0.85–1.73; $p = 0.0001$) and mast cells (pooled standardized mean difference, 2.11; 95 % CI 1.14–3.07; $p = 0.0001$). The degree of eosinophil degranulation in FD was significantly elevated (odds ratio 3.78; 95 % CI 6.76–4.48; $p = 0.0001$). In FD, the development of which could be associated with a past gastrointestinal infection (“postinfectious FD”), eosinophil counts were particularly high (pooled standardized mean difference 3.91; 95 % CI 1.32–6.51; $p = 0.001$ compared with controls without dyspepsia and 1.42; 95 % CI 0.88–1.96; $p = 0.001$ compared with the FD group without association with a past infection). There were no significant differences in eosinophil counts depending on the clinical subtype of FD (epigastric pain syndrome or postprandial distress syndrome) [9].

Many authors emphasize the variability of eosinophil counts depending on the area of residence and dietary habits. The degree of peptic aggression, the presence of dysbiosis or excessive bacterial growth in the upper small intestine, recent infections and parasitosis are important; therefore, duodenal mucosal biopsy is used for differential diagnosis rather than to confirm the diagnosis of FD [1–4]. Assessment of degranulation requires rather complicated techniques, the informative value of which is unclear.

The variety of functions of eosinophils in the intestine, their influence on immunity reactions, repair and fibrosis, have prompted a more in-depth research of the mechanisms influencing the attraction and functional activity of these cells. Recent years’ studies have shown a critical relationship between the state of intestinal eosinophils and the microbiome. By influencing chemokine production and eosinophil activity, intestinal microorganisms can determine gut tissue remodeling and the degree of sensitization to food antigens [5]. A target of research is the interaction of eosinophils with the cells of the nervous system. In the duodenum, eosinophils are located in close proximity to the submucosal plexus neurons, and in FD, the degree of their activation is related to the remodeling of fibrils [10]. Eosinophils are activated under the influence of neurotransmitters — acetylcholine and substance P. In turn, eosinophils have been described to influence the production of serotonin and substance P by dorsal spinal ganglion cells, which indicates their role as a kind of mobile “sensors” of the nervous system [1].

Symptoms of functional disorders of the digestive organs and excessive bacterial growth in the intestine (pain in the epigastric region, attacks of watery diarrhea as a reaction to meals) have a certain similarity to the manifestations of so-called “histamine intolerance” and are often provoked by the consumption of foods rich in biogenic amines (canned foods, wine, dishes prepared by fermentation, long-stored fish and meat, etc.). [11]. Excessive histamine release by mastocytes, which is supported by eosinophils and the action of intraluminal stimuli, contributes to the maintenance of visceral hypersensitivity and motor disorders. In the small intestinal mucosa, histamine is neutralized by histaminase, which limits the damaging effect of this biogenic amine and its entry into the blood. Inside of cells, histamine methylation and neutralization are performed by histamine-N-methyltransferase. Polymorphism of genes of these enzymes underlies individual susceptibility to histamine action [11]. Four types of histamine receptors (histamine receptor, HR) — H1R, H2R, H3R and H4R — have been described. The genes encoding the structure of HR are subject to alternative splicing, and their activity can vary depending on environmental conditions. Histamine stimulates the secretion of hydrochloric acid, increases the inflammatory response and the contraction of smooth muscle cells. On immunocompetent cells, in the intestinal epithelium and neuroendocrine cells, H4R is predominantly represented [12]. Performing a number of important homeostatic functions, histamine plays a crucial role in the activation of the interleukin-18/interleukin-18 receptor axis and can increase the permeability of the mucosal barrier. When eosinophils are stimulated with H4R, their reactivity increases significantly.

Increased intestinal permeability and duodenal inflammation in FD cannot be considered separately from the changes in the microbiome [13]. The “bacterial load” on duodenal mucosa is related to the severity of postprandial symptoms. An important aspect of the influence of microorganisms is their ability to produce histamine, which is particularly characteristic of Gram-negative and some lactic acid bacteria. In this regard, their contribution to the development of symptoms may be similar to eosinophil and mastocyte degranulation. The increased count of *Porphyromonas* in duodenal mucosa correlates with the severity of FD symptoms and eosinophil density [14].

In a certain proportion of patients diagnosed with FD, the contribution of hypersensitivity reactions to the pathogenesis of symptoms cannot be completely excluded. According to a population-based study, bronchial asthma, food allergies, pollen and animal allergies, psoriasis, and rheumatoid arthritis were statistically significantly associated with FD and irritable bowel syndrome. Bronchial asthma (OR = 1.32; 95 % CI 1.04–1.68, $P = 0.025$), food allergies (OR = 1.78; 95 % CI 1.28–2.49, $P = 0.001$) may be considered independent predictors of FD [10]. The likelihood of a combination with atopic disease is particularly high in patients with two or more functional disorders [15, 16].

In the clinical observation under consideration, there was a combination of atopic dermatitis and pollinosis with hypersensitivity to the birch pollen antigen and duodenal eosinophilia. In 70 % of patients with sensitization to the main antigen of birch pollen (*Betula verrucosa*, Bet v 1) a cross-allergic reaction to a number of vegetables, fruits and greens is observed, which is usually limited to the oral cavity and nose. Because of the rapid degradation of this allergen when heated and in the acidic environment of the stomach, the allergen often does not reach the duodenum, and intestinal symptoms develop very rarely. For this reason, an elimination diet for allergy to birch pollen antigens with the exclusion of a fairly wide range of fruits, berries, carrots and celery is not always justified. A food diary is recommended to establish a cause-and-effect relationship. In the case described, the patient had no oral allergy symptoms and no clear increase in symptoms when consuming foods containing Bet v 1. In recent years, another important component contained in the pollen of birch and other plants (Bet v 2, a protein of the profilin family) has been isolated; one of the papers showed that when specific IgEs to Bet v 1 and profilin are detected, not only oral but also intestinal allergy manifestations are significantly more frequent [17]. The high prevalence of atopy in the population makes it relevant to study its possible contribution to the pathogenesis of dyspepsia corresponding to the diagnosis of FD. The study of this issue is complicated not only by the wide variability of clinical manifestations of sensitization and its laboratory markers, but also by the fact that eosinophilia is often caused not by IgE-mediated hypersensitivity reactions [18].

Proton pump inhibitors remain the first-line drugs in the treatment of FD in any of its clinical variants. With their antisecretory effect, they

help to restore the integrity of the mucosal barrier and indirectly produce an anti-inflammatory effect with a decrease in the count of eosinophils in the duodenum. Interestingly, it is the “anti-eosinophil” effect of proton pump inhibitors that has been shown to be most associated with clinical efficacy in FD. In patients with refractory symptoms of FD, persisting against the background of the administration of these drugs for more than a month, signs of inflammation with eosinophilia in duodenal lamina propria also persist [19]. “Traditional” prokinetics, herbal medicines of combined action, and neuromodulators, effective in a considerable part of patients, nevertheless are characterized by a limited spectrum of action in treatment of functional disorders.

The complexity of pathophysiological mechanisms of FD necessitates the search for new therapeutic targets; the use of antihistamine drugs, probiotics, “intestinal” antibiotics seems to be a promising direction [20]. The problem of treatment of frequently relapsing and refractory forms of FD remains relevant. New antisecretory agents (potassium-competitive proton pump blockers), agents improving gastric accommodation (acotiamide, azapirone), stimulating restoration of barrier properties of mucous membrane, central and peripheral neuromodulators are studied. Indirect confirmation of the role of dysbiosis in the upper parts of the small intestine in the development of FD is the effectiveness of rifaximin, and some probiotic strains (*Lactobacillus gasseri* OLL2716, *Bacillus coagulans* MY01, *Bacillus subtilis* MY02, etc.) [21].

The efficacy of antihistamines and antileukotrienes in the treatment of FD in pediatric practice has aroused particular interest in the possibility of using such drugs in adults. Some studies have reported the efficacy of H1R blockade and combined H1R and H2R blockade with ranitidine and loratadine. Patients with FD who responded to such treatment had higher initial eosinophil levels in duodenal mucosa [22, 23].

The aspect of maintaining the integrity of the epithelial barrier, which prevents exposure to aggressive factors, is important. Mucin production is an important component of the pre-epithelial protection; mucin with insufficient sulfation is less hydrated and susceptible to bacterial degradation. Natural sulfur donors that support mucin production include methionine, cysteine, and foods rich in the most bioavailable source of sulfur, methylmethionine sulfonium (S-methylmethionine, or vitamin U). Examples of such foods are white cabbage, asparagus, egg

yolk, milk, herbs, and carrots. The necessity to limit the intake of many of these foods in gastrointestinal diseases prevents adequate intake of vitamin U. Gastrarex containing 300 mg of methylmethionine sulfonium per capsule is used as a source of this substance. Acting as a donor of methyl groups in the processes of protein synthesis and antioxidant protection, Gastrarex stimulates regeneration of gastric and duodenal epithelium, and as a donor of sulfur it supports mucin production. Another important effect of methylmethionine sulfonium is methylation of histamine and its conversion into its inactive form — methylhistamine, which helps to reduce secretion of hydrochloric acid and regression of inflammation. Due to the combination of these effects, Gastrarex can help to reduce the severity

of dyspeptic symptoms [24–26]. Gastrarex is safe to use, which allows this drug to be recommended as an adjunct to the current treatments for FD and gastritis.

Conclusion

The clinical significance of duodenal eosinophilia and local histamine production in patients with a clinical diagnosis of FD deserves special attention; a complicating factor is the lack of clear criteria for normality and the difficulty in assessing functional cell activity. In cases where FD is combined with atopic diseases, the presence of possible signs of food allergy should be evaluated, including the use of a food diary. One promising aspect of FD treatment may be the use of agents that neutralize the effects of histamine.

References / Литература

1. Ceulemans M., Jacobs I., Wauters L., Vanuytsel T. Immune Activation in Functional Dyspepsia: Bystander Becoming the Suspect. *Front Neurosci.* 2022;16:831761. DOI: 10.3389/fnins.2022.831761
2. Wauters L., Ceulemans M., Vanuytsel T. Duodenum at a crossroads: Key integrator of overlapping and psychological symptoms in functional dyspepsia? *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(10):e14262. DOI: 10.1111/nmo.14262
3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartavenko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russ. z gastroenterol, gepatol, koloproktol.* 2017;27(1):50–61 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Russ. z gastroenterol, gepatol, koloproktol.* 2021;31(4):70–99 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
5. Chaudhary A.A., Rane S.R., Jadhav M.V. Histomorphological Spectrum of Duodenal Pathology in Functional Dyspepsia Patients. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(6):EC01–4. DOI: 10.7860/JCDR/2017/25297.9985
6. Turner K.O., Collins M.H., Walker M.M., Genta R.M. Quantification of Mucosal Eosinophils for the Histopathologic Diagnosis of Eosinophilic Gastritis and Duodenitis: A Primer for Practicing Pathologists. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2022;46(4):557–66. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001843
7. Isson S., Talley N.J., Holtmann G. Eosinophilic Gastritis and Eosinophilic Duodenitis. *Curr Treat Options Gastro.* 2022;20:501–11. DOI: 10.1007/s11938-022-00392-z
8. Jiménez-Saiz R., Anipindi V.C., Galipeau H., Ellenbogen Y., Chaudhary R., Koenig J.F., et al. Microbial Regulation of Enteric Eosinophils and Its Impact on Tissue Remodeling and Th2 Immunity. *Front Immunol.* 2020;11:155. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00155
9. Shah A., Fairlie T., Brown D., Jones M.P., Eslick G.D., Duncanson K., et al. Duodenal Eosinophils and Mast Cells in Functional Dyspepsia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2022;20:2229–42.e29. DOI: 10.1016/j.cgh.2022.01.014
10. Lee M.J., Jung H.K., Lee K.E., Mun Y.C., Park S. De-granulated Eosinophils Contain More Fine Nerve Fibers in the Duodenal Mucosa of Patients With Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* 2019;25(2):212–21. DOI: 10.5056/jnm18176
11. Comas-Basté O., Sánchez-Pérez S., Veciana-Nogués M.T., Latorre-Moratalla M., Vidal-Carou M.D.C. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules.* 2020;10(8):1181. DOI: 10.3390/biom10081181
12. Wechsler J.B., Szabo A., Hsu C.L., Krier-Burris R.A., Schroeder H.A., Wang M.Y., et al. Histamine drives severity of innate inflammation via histamine 4 receptor in murine experimental colitis. *Mucosal Immunol.* 2018;11(3):861–70. DOI: 10.1038/mi.2017.121
13. Shanahan E.R., Kang S., Staudacher H., Shah A., Do A., Burns G., et al. Alterations to the duodenal microbiota are linked to gastric emptying and symptoms in functional dyspepsia. *Gut.* 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326158
14. Vanuytsel T., Bercik P., Boeckxstaens G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut–brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut.* 2023; 72(4):787–98. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-320633
15. Koloski N., Jones M., Walker M.M., Veysey M., Zala A., Keely S., et al. Population based study: atopy and autoimmune diseases are associated with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome, independent of psychological distress. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49(5):546–55. DOI: 10.1111/apt.15120
16. Jones M.P., Walker M.M., Ford A.C., Talley N.J. The overlap of atopy and functional gastrointestinal disorders among 23,471 patients in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(4):382–91. DOI: 10.1111/apt.12846
17. Högerle C., San Nicolo M., Gellrich D., Eder K., Gröger M. Clinical Relevance of Profilin Sensitization Concerning Oral Allergy Syndrome in Birch Pollen Sensitized Patients. *J Asthma Allergy.* 2022;15:249–55. DOI: 10.2147/JAA.S348650

18. *Kanikowska A., Janisz S., Mańkowska-Wierzbicka D., Gabryel M., Dobrowolska A., Eder P.* Management of Adult Patients with Gastrointestinal Symptoms from Food Hypersensitivity-Narrative Review. *J Clin Med.* 2022;11(24):7326. DOI: 10.3390/jcm11247326
19. *Wauters L., Ceulemans M., Schol J., Farré R., Tack J., Vanuytsel T.* The Role of Leaky Gut in Functional Dyspepsia. *Front Neurosci.* 2022 Mar 29;16:851012. DOI: 10.3389/fnins.2022.851012
20. *Vandenberghe A., Schol J., Van den Houte K., Masuy I., Carbone F., Tack J.* Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2020;21(3):365–76. DOI: 10.1080/14656566.2019.1707805
21. *Ford A.C., Mahadeva S., Carbone M.F., Lacy B.E., Talley N.J.* Functional dyspepsia. *The Lancet.* 2020;396:1689–702. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30469-4
22. *Potter M.D.E., Goodsall T.M., Walker M.M., Talley N.J.* Dual histamine blockade for the treatment of adult functional dyspepsia: a single centre experience. *Gut.* 2019;69(5):966.
23. *Chaves J., Pita I., Libânio D., Pimentel-Nunes P.* Pharmacological Treatment of Functional Dyspepsia: An Old Story Revisited or a New Story to Be Told? A Clinical Review. *GE Port J Gastroenterol.* 2022. DOI: 10.1159/000526674
24. *Watanabe T., Ohara S., Miyazawa S., Saigenji K., Hotta K.* Augmentative effects of L-cysteine and methionine sulphonium chloride on mucin secretion in rabbit gastric mucous cells. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15(1):45–52. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2000.02037
25. *Magierowska K., Korbut E., Wójcik-Grzybek D., Bakalarz D., Sliwowski Z., Cieszkowski J., et al.* Mitochondria-targeted hydrogen sulfide donors versus oxidative gastric mucosal injury. *J Control Release.* 2022 Aug;348:321–34. DOI: 10.1016/j.jconrel.2022.05.051
26. *Asha D., Patel A.D., Prajapati N.K.* Review on Biochemical Importance of Vitamin U. *J Chem Pharm Res.* 2012;4(1):209–15.

Information about the authors

Alexandra S. Silaeva — student of the Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: sil.sleep@mail.ru;

119991, Moscow, Trubetskaya str., 8-2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-0990>

Elena L. Bueverova — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ele-bueverova@yandex.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Yuliya O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Chair of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Сведения об авторах

Силаева Александра Сергеевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: sil.sleep@mail.ru;

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1671-0990>

Буюверова Елена Леонидовна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ele-bueverova@yandex.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет).

Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Submitted: 27.02.2023 Accepted: 17.04.2023 Published: 28.04.2023
Поступила: 27.02.2023 Принята: 17.04.2023 Опубликовано: 28.04.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-95-104>
УДК 616.37-002.2-089.878



Кистозная форма дуоденальной дистрофии (клиническое наблюдение)

Д.Е. Оконская^{1,*}, Х.А. Айвазян¹, Ю.А. Степанова¹, А.В. Чжао², Е.А. Соколова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² АО «Европейский медицинский центр», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: поводом для публикации послужила редкая встречаемость, а также неспецифичность симптомов кистозной формы дуоденальной дистрофии. Перечисленные особенности данного заболевания приводят к трудностям в ее дифференциальной диагностике и выборе оптимального способа лечения.

Основные положения. Сообщение посвящено описанию случая успешного лечения кистозной формы дуоденальной дистрофии — хронического воспаления ткани поджелудочной железы (ПЖ), эктопированной в стенку двенадцатиперстной кишки (ДПК). Пациент 47 лет поступил в клинику с жалобами на постоянную боль в животе, периодическую рвоту, общую слабость, потерю массы тела на 20 кг за 3 месяца. С помощью компьютерной томографии был установлен диагноз, отвергнут опухолевый процесс и выявлен хронический панкреатит в ортотопической ПЖ. Вследствие наличия изменений в основной ПЖ пациенту была выполнена панкреатодуоденальная резекция. Особенности операции были выраженные инфильтративные изменения и выраженный стекловидный отек тканей, затруднявшие мобилизацию печеночного изгиба ободочной кишки и ДПК.

Заключение. Панкреатодуоденальная резекция является оптимальным хирургическим вмешательством при сочетании кистозной формы дуоденальной дистрофии с суб/декомпенсированным стенозом ДПК.

Ключевые слова: хронический панкреатит, дуоденальная дистрофия, эктопия поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Оконская Д.Е., Айвазян Х.А., Степанова Ю.А., Чжао А.В., Соколова Е.А. Кистозная форма дуоденальной дистрофии (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-95-104>

Cystic Form of Duodenal Dystrophy (Clinical Case)

Diana E. Okonskaya^{1,*}, Khachik H. Ayvazyan¹, Yuliia A. Stepanova¹, Alexey V. Zhao², Elena A. Sokolova¹

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

² JSC “European Medical Center”, Moscow, Russian Federation

Aim: the reason for the publication was the rare occurrence, as well as the non-specificity of symptoms of the cystic form of duodenal dystrophy. The listed features of this disease lead to difficulties in its differential diagnosis and the choice of the optimal method of treatment.

General statements. The report is devoted to the description of a case of successful treatment of a cystic form of duodenal dystrophy — a chronic inflammation of the pancreatic tissue, ectopic in the wall of the duodenum. A 47-year-old patient was admitted to the clinic with complaints of persistent abdominal pain, periodic vomiting, general weakness, weight loss of 20 kg in three months. With the help of computed tomography, the diagnosis was established, the tumor process was rejected, and chronic pancreatitis was detected in the orthotopic pancreas. Due to the presence of changes in the main pancreas, the patient underwent pancreatoduodenal resection. The features of the operation were pronounced infiltrative changes and pronounced vitreous tissue edema, which made it difficult to mobilize the hepatic flexure of the colon and duodenum.

Conclusion. Pancreatoduodenal resection is the optimal surgical intervention for the combination of cystic form of duodenal dystrophy with sub-/decompensated duodenal stenosis.

Keywords: chronic pancreatitis, duodenal dystrophy, pancreatic ectopia, pancreatoduodenal resection

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Okonskaya D.E., Ayvazyan K.H., Stepanova Yu.A., Zhao A.V., Sokolova E.A. Cystic Form of Duodenal Dystrophy (Clinical Case). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-95-104>

Дуоденальная дистрофия (ДД) — хроническое воспаление ткани поджелудочной железы (ПЖ), эктопированной в стенку двенадцатиперстной кишки (ДПК) [1]. Эктопией или гетеротопией ткани ПЖ считается ее нетипичная локализация, которая имеет собственное кровоснабжение и протоковую систему, без сосудистого, нервного или анатомического контакта с типично расположенной (ортотопической) ПЖ [2, 3].

Дуоденальная дистрофия — достаточно редкое заболевание, доля больных ДД среди больных хроническим панкреатитом составляет 6 % [4].

Впервые заболевание было описано в 1970 г. французскими авторами F. Potet и N. Duclert, и ими же предложен термин «дуоденальная дистрофия» [5].

ДД является одной из форм парадуоденального панкреатита и представляет собой постнекротическую кисту и/или расширенный панкреатический проток с сохранной или измененной эпителиальной выстилкой [6, 7].

В настоящее время согласно характеру выявляемого компонента выделяют две формы заболевания: кистозный и солидный варианты ДД, которые также являются стадиями одного патологического процесса. Согласно данной классификации, форма заболевания считается *кистозной* при диаметре дуоденальных кист более 1 см, а *солидной* — при диаметре менее 1 см. В настоящее время в мире используют еще одну классификацию, делящую ДД на два типа: 1) с сопутствующим калькулезным панкреатитом; 2) изолированную — без значимых изменений ортотопической ПЖ [1]. Кистозную форму заболевания диагностируют чаще, вследствие чего под диагнозом ДД некоторые авторы подразумевают именно эту стадию воспалительного процесса [8].

По гистологическому строению (классификация Heinrich) гетеротопию ПЖ подразделяют на 3 типа: I тип представлен протоками, ацинусами и островками Лангерганса, II тип — протоками и ацинусами, а III тип — только протоками ПЖ. Эктопическую ПЖ, не содержащую ни ацинарные, ни эндокринные клетки, называют миоэпителиальной гамартомой, аденомиозом или аденомиомой [9].

Этиология и патогенез

Механизм возникновения гетеротопии ПЖ до конца неясен и основывается на множественных теориях. С одной стороны, существует мнение, что эктопия ПЖ может происходить вследствие метаплазии полипотентных эндодермальных клеток *in situ* (теория метаплазии) [10]. Другие исследователи считают, что гетеротопия поджелудочной железы развивается вследствие транслокации эмбриональных панкреатических клеток в соседние органы в период эмбриогенеза (теория дистопии) [11].

Таким образом, вопрос о происхождении ДД до настоящего времени остается дискуссионным. Рубцовые изменения и постнекротические кисты в эктопированной ПЖ в 85 % обусловлены обострением хронического панкреатита на фоне злоупотребления алкоголем. Однако эти изменения могут также встречаться и в неизмененной железе [12]. Степень выраженности хронического воспалительного процесса в аберрантной и ортотопической ПЖ бывает различной и зависит от локализации гетеротопии, а также влияния других факторов риска хронического панкреатита (алкогольная нагрузка, курение, желчнокаменная болезнь, предшествующие эпизоды острого панкреатита) [13].

Патогенез заболевания также остается не до конца изученным. Существует мнение, что кистозная форма ДД возникает в результате прямого токсического действия метаболитов алкоголя на клетки ПЖ. Это приводит к воспалительной инфильтрации эктопированной ткани, продукции панкреатического секрета, который частично выводится через панкреатические протоки. При этом затрудняется отток панкреатического секрета, расширяется протоковая система ПЖ и возникают панкреатические кисты [14].

Эпидемиология

Согласно данным аутопсий, распространенность дуоденальной дистрофии варьирует от 0,5 до 13,7 %, преобладая у лиц мужского пола в возрасте от 30 до 50 лет [15]. Факторами риска развития ДД являются злоупотребление алкоголем и курение [7]. Наиболее распространенной локализацией ДД является желудок (22–25 %), двенадцатиперстная кишка (17–36 %), тощая кишка (15–22 %) [15]. В литературе описаны единичные наблюдения эктопии ПЖ в пищевод, общий желчный проток, желчный пузырь, брыжейку тонкой кишки, селезенку, средостение или в фаллопиевы трубы [16].

Клиническая картина

Клинические проявления ДД очень многообразны. В основном симптомы связаны со сдавлением близлежащих органов или непосредственно протока поджелудочной железы. Это возможно при достижении размеров кист более 1,5 см [17].

Все пациенты отмечают рецидивирующие или постоянные боли в эпигастральной области различной интенсивности, у 45 % — выявляются клиничко-инструментальные признаки острого панкреатита, у 73 % — потеря массы тела и у 30 % больных — рвота, обусловленная механическим стенозом двенадцатиперстной кишки. Билиарная гипертензия и механическая желтуха, связанные с компрессией интрапанкреатической части общего желчного протока, встречаются в 13 % наблюдений [18].

В литературе также имеются описания синдрома портальной гипертензии и экстравазальной компрессии нижней полой вены и/или тромбоза на фоне больших постнекротических кист, исходящих как из стенки ДПК, так и из ортотопической ПЖ [19].

Остается дискуссионным вопрос о существовании данного заболевания как самостоятельной изолированной патологии, т.е. без воспалительных изменений ткани ортотопической ПЖ. Это обусловлено тем, что хронический панкреатит на фоне ДД выявляется лишь в 71 % наблюдений [18].

Диагностика. Несмотря на возможности современных лучевых методов диагностики, подтвердить точный диагноз ДД затруднительно до операции. Это обусловлено редкостью данной патологии, низкой осведомленностью специалистов диагностических служб и отсутствием специфических клинических проявлений заболевания, которое по мере прогрессирования приобретает признаки хронического панкреатита [20].

Ошибки в диагностике приводят к неоправданно длительному динамическому наблюдению, заканчивающемуся развитием осложнений, либо к проведению нерадикальных операций с дальнейшими рецидивами заболевания или сохранению болевого синдрома после операции [6].

Лабораторные методы исследования обычно не информативны, а изменения показателей в клиническом и биохимическом анализах крови подтверждают наличие осложнений. В то же время периодически может наблюдаться повышение уровня щелочной фосфатазы, амилазы крови, а также возможно повышение ферментов, являющихся маркерами повреждения гепатоцитов, таких как АСТ, АЛТ, ГГТ. В единичном наблюдении при ДД отмечено повышение уровня онкомаркеров крови, таких как раковый антиген (СА 19-9) и канцерозембриональный антиген (СЕА) [21].

Ряд современных отечественных и зарубежных авторов утверждают, что наиболее информативными и чувствительными методами инструментальной диагностики ДД являются мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастным усилением (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) с магнитно-резонансной холангиопанкреатографией (МРХПГ), а также эндосонография ПЖ и ДПК [22].

Скрининговое трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости считается недостаточно информативным методом диагностики, так как часто на фоне выраженных воспалительных и инфильтративных изменений в исследуемой зоне затруднительно различить стенку ДПК и определить точную локализацию кисты [23]. При УЗИ визуализируется неравномерно уплотненная, утолщенная стенка ДПК (в пределах от 16,4 до 67,0 мм) за счет наличия кистозных образований с тонкими перегородками,

деформирующих просвет кишки. При выполнении дуплексного сканирования кровотоков в капсуле и перегородках образований не выявляется [19]. Протяженность изменений варьирует от 23,2 до 76,0 мм. Также часто диагностируются признаки хронического панкреатита различной степени выраженности. В случаях кистозной формы ДД на фоне хронического панкреатита в 51 % наблюдений отмечается изменения в головке ПЖ. При этом панкреатическая гипертензия выявляется у 47 % больных, постнекротические кисты — у 45,1 %, наличие конкрементов во всех отделах поджелудочной железы — в 26 %.

Наиболее информативным и чувствительным методом диагностики является МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием. На исследовании определяется выраженное утолщение стенки ДПК с наличием кистозных изменений в мышечном слое. Дуоденальные кисты часто имеют продолговатую или двуллопадную форму [24]. Применение внутривенных контрастных препаратов позволит отчетливее выявить солидный компонент и исключить наличие опухолевых изменений. Кистозные изменения ДПК могут быть как гомогенными с плотностью от 5 до 17 ед. Н., так и негомогенными с плотностью до 24 ед. Н. [23]. Еще одним важным критерием ДД на МСКТ-исследовании является определение смещения желудочно-двенадцатиперстной артерии впереди и влево (в норме она располагается между стенкой ДПК и головкой ПЖ), что является одним из специфических признаков заболевания, а также определение связи кистозного или солидного компонента с тканью ортотопической ПЖ. Кроме того, при МСКТ выявляются осложнения заболевания, такие как дилатация желудка (которая обусловлена развившимся дуоденальным стенозом), а также увеличение головки ПЖ (при наличии обострения хронического панкреатита), билиарная, панкреатическая гипертензия и кальцинаты [19]. По данным мировой литературы, чувствительность метода составляет 95 %, а специфичность — 94 % [25].

Еще одним из чувствительных методов диагностики является МРТ с МРХПГ. На исследовании определяются кистозные образования с различной степенью выраженности кистозного и солидного компонентов. Сольный компонент имеет пониженную интенсивность в T1 и T2 режимах, а кистозный компонент часто гиперинтенсивный в режимах T2 и STIR и гипоинтенсивный в T1 режиме. Кисты чаще определяются в подслизистом слое, имеют неправильную округлую форму и периодически сливаются между собой. В большинстве из них выявляются тонкие перегородки, не накапливающие контрастное вещество [23]. Еще одним преимуществом МРТ является возможность одновременного выполнения МРХПГ, которая необходима для определения связи кист с панкреатическим протоком или самой поджелудочной

железой, а также выявления билиарной гипертензии за счет компрессии желчных протоков [21]. Чувствительность метода составляет 84 %, специфичность — 86 % [25].

С целью дифференциальной диагностики опухолевых и воспалительных заболеваний поджелудочной железы и ДПК часто применяют эндосонографию поджелудочной железы и ДПК [26]. Основной задачей исследования является выявление утолщенной стенки ДПК с наличием гипоехогенных кистозных изменений, которые преимущественно локализуются в подслизистом и мышечном слоях. Визуализируются характерные для ДД изменения, такие как циркулярный дуоденальный стеноз, начинающийся от луковицы ДПК, кальцинаты и псевдокисты ПЖ, стеноз общего желчного протока и/или расширение панкреатического протока. В случае подозрения на протоковую аденокарциному диагноз может быть подтвержден с помощью тонкоигольной биопсии с проведением гистологического или цитологического исследований [21]. Чувствительность метода составляет 94 %, а специфичность — 94 % [25].

С целью выявления дуоденального стеноза и оценки степени поражения ДПК и желудка выполняют эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) [1]. Во время исследования оценивается возможность установки назоинтестинального зонда для питания при декомпенсированном дуоденальном стенозе. Преимуществом данного метода исследования считается возможность выполнения биопсии при подозрении на онкологический процесс в области большого дуоденального сосочка (БДС), головки ПЖ или ДПК. В 47,5 % наблюдений выявляется выбухание медиальной стенки ДПК в ее просвет с выраженным его сужением. У 3,4 % больных не удается провести аппарат дистальнее сужения. Сопутствующие поражения обнаруживаются у 32 % больных: эрозивный эзофагит — у 18,6 %, эрозивно-язвенный дуоденит — у 10 %, эрозивный гастрит — у 18,6 % [1].

Подтверждением дуоденального стеноза является рентгенологическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, при котором диагностируется замедление или полное отсутствие эвакуации (более 24 часов) контрастного препарата из желудка или двенадцатиперстной кишки. При рентгенографии желудка расширение дуги ДПК выявляется у 5,1 % больных, признаки суб- и декомпенсированного стеноза — у 12,7 % больных [1].

Морфология

Значимую роль в дифференциальной диагностике играет срочное интраоперационное морфологическое исследование, при котором необходимо исключить злокачественное поражение ДПК, головки поджелудочной железы. При плановом морфологическом исследовании помимо выявления поражения двенадцатиперстной кишки

определяется необходимость оценки поражения ткани ортотопической поджелудочной железы, т.е. необходимость исключения изолированной формы заболевания [9]. Слизистый и подслизистый слои стенки ДПК часто с фиброзными изменениями и полиморфноклеточной инфильтрацией. Мышечный слой утолщен, в нем имеются участки гетеротопии поджелудочной железы в виде ацинусов и протоков, с признаками хронического воспаления вокруг. Кроме того, выявляются кистозные образования, располагающиеся в мышечной оболочке, выстланные цилиндрическим эпителием, который по строению напоминает нормальный эпителий панкреатических протоков. В кистах большого размера стенки на большем протяжении не имеют эпителиальной выстилки, а на отдельных участках выстланы железистым эпителием, окружены фиброзными и воспалительными изменениями. В этих случаях речь идет о расширенных протоках. При больших размерах эктопической ткани она также располагается в подслизистом слое ДПК в непосредственной близости к БДС. Ткань поджелудочной железы с выраженным склерозом, расширенными протоками и признаками хронического воспаления. Подслизистая оболочка перед кистами содержит большое количество гиперплазированных бrunnerовских желез [18].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз ДД проводится с опухолями, воспалительными заболеваниями и врожденными аномалиями поджелудочной железы, ДПК и желчных протоков. Крайне сложно различить кистозные формы ДД и такие заболевания поджелудочной железы, как кистозные муцинозные опухоли, острый псевдотуморозный панкреатит, протоковая аденокарцинома или нейроэндокринная опухоль ПЖ [26]. ДД по своей клинико-инструментальной картине может также иметь сходство с заболеваниями желчных протоков, такими как холангиокарцинома, кисты холедоха [27].

Лечение

Во всем мире дуоденальная дистрофия считается доброкачественным заболеванием, поэтому существует несколько подходов к лечению данной патологии. В случае неосложненной формы дуоденальной дистрофии, клиническим проявлением которой является непостоянный, умеренно выраженный болевой синдром, применяется консервативное лечение, основой которого является соблюдение строгой диеты (ограничение жирной, жареной, высокобелковой пищи) и исключение алкоголя и курения [18]. Медикаментозная терапия включает назначение обезболивающих препаратов (нестероидные противовоспалительные анальгетики, при выраженном болевом синдроме — наркотические анальгетики), ингибиторов протонной помпы, ферментных препаратов [13].

При более прогрессивной форме ДД (т.е. при хроническом панкреатите с наличием незначительной кистозной дистрофии) описывают применение пролонгированного синтетического аналога соматостатина — октреотида [28]. Такое лечение назначается на длительный срок (от 3 до 9 месяцев), при полном соблюдении рекомендаций оно приводит к существенному клиническому улучшению (уменьшается болевой синдром, редуцируются кисты, восстанавливается вес) [29].

В настоящее время на фоне совершенствования лечебно-диагностического оборудования применяют альтернативный метод лечения ДД — эндоскопическую фенестрацию или цистодуоденостомию, которые применяют при строго определенных показаниях. Эти показания включают в себя определенные размеры дуоденальных кист, их количество и поверхностное расположение [30]. Некоторые исследователи полагают, что эндоскопические процедуры неоправданны, так как иногда невозможно удалить все пораженные ткани. Эндоскопические методики эффективны, например, при наличии одной или двух очень больших кист в стенке ДПК и предоставляют возможность гистологической верификации диагноза [31, 32].

При неэффективности консервативной и малоинвазивной терапии хирургическое вмешательство остается единственным радикальным методом лечения [33]. Выбор хирургической тактики зависит от степени выраженности изменений со стороны ДПК и ортотопической ПЖ, а также от прогрессирования осложнений заболевания. Наибольшая эффективность хирургического лечения достигается при удалении субстрата самого заболевания, т.е. эктопической ткани ПЖ и дуоденальных кист [33].

Ряд современных отечественных хирургов (В.И. Егоров и соавт.) выполняют панкреато-сохраняющие хирургические вмешательства пациентам с отсутствием изменений со стороны ортотопической ПЖ [25]. Этими вмешательствами служат резекция желудка с кистами, резекция вертикальной ветви ДПК с однорядным непрерывным дуоденoduоденоанастомозом, тотальная дуоденэктомия, резекция ДПК с замещением ее кишечной вставкой с вшиванием панкреатического и общего желчного протоков в «неодуоденум» [34, 35].

С другой стороны, по мнению японских хирургов, сегментарная резекция двенадцатиперстной кишки допустима только в тех случаях, когда она поражается только выше дуоденального сосочка [22]. Это обусловлено тем, что реконструкция большого дефекта рядом с БДС способствует высокому риску несостоятельности анастомоза, истечению желчи и панкреатического сока, что приводит к серьезным осложнениям. Кроме того, авторы придерживаются мнения, что реимплантация БДС достаточно сложна и ПДР является более безопасным и простым методом хирургического лечения [36].

При таких осложнениях заболевания, как дуоденальный стеноз, механическая желтуха на фоне билиарного стеноза, а также хронический калькулезный панкреатит в ортотопической ПЖ, вопрос о хирургическом лечении не ставится под сомнение [2, 37]. Выполняется панкреатодуоденальная резекция (с сохранением или с резекцией привратника, что определяется уровнем поражения) либо удаление головки ПЖ с резекцией вертикальной ветви ДПК и дуоденoduоденоанастомозом или резекция головки поджелудочной железы с иссечением кистозных изменений ДПК [34].

Учитывая редкость заболевания, трудности дифференциальной диагностики и определения оптимальной хирургической тактики представляем собственное клиническое наблюдение успешного лечения пациента с кистозной формой ДД.

Пациент Ш., 47 лет, поступил в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ (НМИЦХ) с жалобами на постоянные боли в эпигастриальной области, оцененные по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 6 баллов, периодическую рвоту (1 раз в 2–3 дня), общую слабость, потерю массы тела на 20 кг за 3 мес.

Из анамнеза известно, что боли в эпигастриальной области беспокоили в течение полугода. При обследовании в поликлинике по месту жительства патологии выявлено не было. Через 3 мес. отметил присоединение чувства тяжести и переполнения в желудке после каждого приема пищи, тошноту, периодическую рвоту, стал терять массу тела. Пациента обследовали в районной больнице по месту жительства, где по результатам УЗИ МРТ, МСКТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием заподозрили новообразование головки поджелудочной железы. Прием алкоголя пациент отрицал, стаж курения — 20 лет по 1–2 пачке в день. Обратился в НМИЦХ.

При осмотре состояние больного удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Гипертермии нет. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД 16 мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, АД — 130/80 мм рт. ст. Пульс 70 в мин. Язык чистый, влажный. Живот не вздут, при пальпации мягкий, болезненный в эпигастриальной области, участвует в акте дыхания. Перистальтика выслушивается. Перитонеальных симптомов нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Стул, диурез адекватный. Рост пациента — 180 см, масса тела — 72 кг, ИМТ — 22 кг/м².

По данным лабораторных методов исследования при поступлении: в клиническом анализе крови выявлена железодефицитная анемия легкой степени (гемоглобин — 104 г/л), в биохимическом анализе крови — умеренная гиперамиллазия (альфа-амилаза — 184 ед/л, амилаза панкреатическая — 113 ед/л), повышение ГГТ — 123 ед/л,

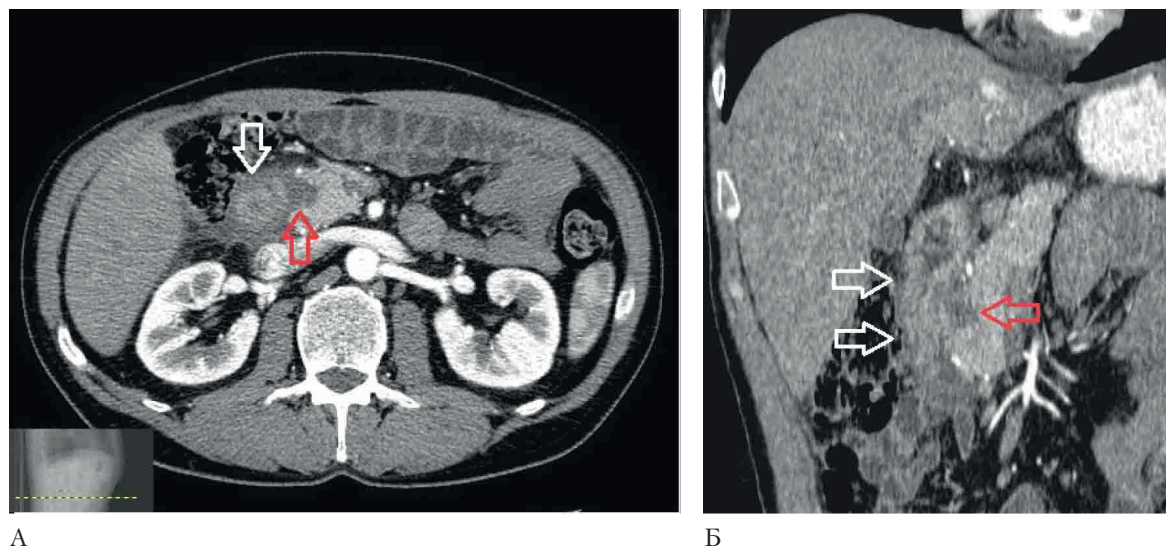


Рис. 1. МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием, артериальная фаза: А — аксиальная проекция, Б — коронарная проекция. Белой стрелкой указано циркулярное утолщение стенок ДПК с перифокальной инфильтрацией, красной стрелкой указана киста в стенке вертикальной ветви ДПК

Fig. 1. MSCT with intravenous bolus contrast, arterial phase: A — axial view; B — coronary view (the white arrow indicates a circular thickening of the walls of the duodenum with perifocal infiltration, the red arrow indicates a cyst in the wall of the vertical branch of the duodenum)

умеренная гипокалиемия — 3,4 ммоль/л. РЭА 0,8 нг/мл, СА 19-9 — < 2 ед/мл.

Мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости с контрастным усилением. Контур поджелудочной железы четкий, размеры: головка до 28 мм, тело до 13 мм, хвост до 24 мм. Главный панкреатический проток не дифференцируется. Парапанкреатическая клетчатка не инфильтрирована. Парапанкреатические лимфоузлы не увеличены. Стенка вертикальной ветви ДПК диффузно утолщена, отечна с наличием кист до 15 мм и перифокальной инфильтрацией (рис. 1). Заключение: дуоденальная дистрофия, признаки стеноза ДПК.

Эзофагогастродуоденоскопия. В стенке вертикальной ветви ДПК слизистая оболочка выражено отечна, просвет кишки щелевидно сужен, местами до полного перекрытия, с трудом проходим аппаратом. Заключение: стеноз вертикальной ветви двенадцатиперстной кишки.

Рентгенологическое исследование пищевода, желудка, ДПК. Эвакуация контрастного препарата из желудка на момент исследования не наступила. При досмотре через 2 часа основная масса контрастного препарата оставалась в желудке и лишь незначительная часть была в ДПК. Вертикальная ветвь ДПК была сужена на протяжении 42 мм. Заключение: субкомпенсированный стеноз вертикальной ветви ДПК с замедлением пассажа контрастного препарата.

Эндосонография. Структура хвоста и тела ПЖ несколько неоднородна с гиперэхогенными включениями размером до 2,5 мм, но с четкими и ровными контурами. Структура головки ПЖ неоднородная, преимущественно гипозоногенная, контуры нечеткие и неровные. Размер зоны инфильтрированной паренхимы поджелудочной железы достигал 45 мм. Инфильтративные изменения переходили на ДПК (рис. 2) с утолщением ее стенки до 11,0 мм в луковице и до 10,0 мм в вертикальной ветви. Заключение: признаки парадуоденального панкреатита. Вторичные изменения стенки двенадцатиперстной кишки. Увеличение лимфоузлов гепатодуоденальной связки воспалительного характера. Асцит. Стеноз вертикальной ветви двенадцатиперстной кишки.

После проведенного обследования и обсуждения пациента на абдоминальном консилиуме был выставлен клинический диагноз: хронический панкреатит, дуоденальная дистрофия, осложненная субкомпенсированным дуоденальным стенозом.

Учитывая данные обследования, больному выполнили оперативное вмешательство в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции.

С техническими трудностями из-за выраженных инфильтративных изменений и стекловидного отека тканей мобилизовали печеночный изгиб ободочной кишки и ДПК. Вертикальная ветвь ДПК была резко расширена и отечна

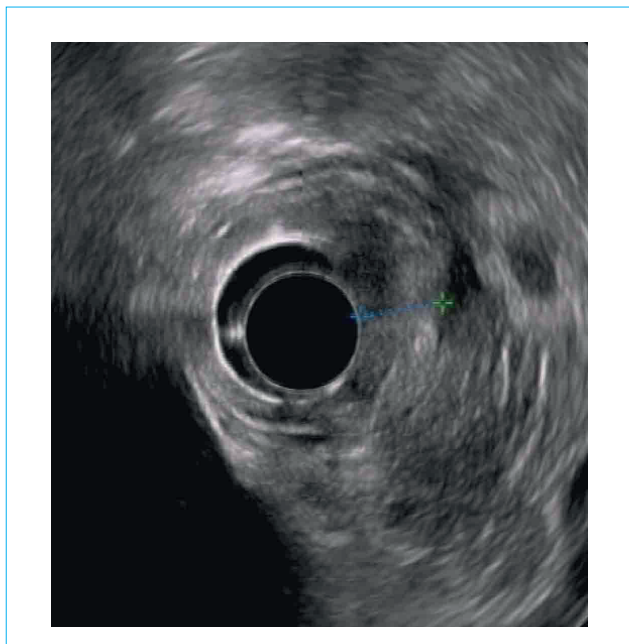


Рис. 2. Эндосонографическое изображение утолщения стенки ДПК до 1,04 см и неоднородной структуры головки ПЖ (размер зоны инфильтрированной паренхимы ПЖ достигает 45 мм)

Fig. 2. Endosonographic image of thickening of the duodenal wall up to 1.04 cm and heterogeneous structure of the pancreatic head (the size of the zone of infiltrated pancreatic parenchyma reaches 45 mm)

с утолщенной стенкой до 1,5 см. При пальпации головки ПЖ отмечена ее плотная консистенция без явных очаговых образований. Тело и хвост ПЖ — мягкие, дольчатые, «сочные». В области БДС — выраженный отек и инфильтрация тканей. Гепатикохоледох пересекали выше пузырного протока. Резецировали антральный отдел желудка (на 2 см выше привратника). Тонкую кишку пересекали на расстоянии 5 см от связки Трейца, ПЖ — на уровне границы тела и перешейка (рис. 3). Диаметр главного панкреатического протока составлял 2 мм. На изолированной петле тонкой кишки сформировали инвагинационный панкреатоеюноанастомоз (ПЕА) «конец в конец» однорядным узловым швом. Отступя от него 40 см, сформировали гастроеюноанастомоз однорядным непрерывным швом. На петле тощей кишки, проведенной позади ободочной кишки, сформировали однорядный гепатоеюноанастомоз (ГЕА) «конец в бок» узловыми швами, ниже — межкшечное соустье с петлей тонкой кишки, несущей панкреатоеюно- и гастроэнтероанастомоз.

Гистологическое исследование

В ткани ПЖ на границе с ДПК визуализированы очаги стеатонекроза с кровоизлияниями, в парапанкреатической клетчатке — лимфатические узлы с реактивными изменениями и очаги стеатонекроза. В ДПК обнаружена очагово-распространенная



Рис. 3 Фото макропрепарата. Просвет ДПК сужен до 3,5 см в поперечнике, ее стенка в этой зоне утолщена до 1,2 см, в мышечном слое большое количество кист, заполненных геморрагическим содержимым, диаметром от 0,1 до 0,5 см

Fig. 3. Macropreparation photo. The lumen of the duodenum is narrowed to 3.5 cm in diameter, its wall in this zone is thickened to 1.2 cm, in the muscle layer there are a large number of cysts filled with hemorrhagic contents, with a diameter of 0.1 to 0.5 cm

полиморфно-клеточная хроническая воспалительная инфильтрация, фиброз подслизистой основы, гипертрофия и фиброз мышечной оболочки с наличием в ней кистозных полостей, стенки которых представлены грануляционной и фиброзной тканью, с диффузной, преимущественно лимфо-плазмочитарной, воспалительной инфильтрацией, очаговыми кровоизлияниями (рис. 4А, Б). В жировой клетчатке — лимфоузлы с реактивными изменениями. Заключение: парадуоденальный панкреатит с выраженным воспалением кистозных полостей.

Послеоперационный период осложнился острым панкреатитом. В отделении проводили комплексное консервативное лечение: профилактику стрессовых язв желудка (омепразол), тромбоэмболических осложнений (низкомолекулярные гепарины), а также заместительную инфузионную (изотонический раствор глюкозы, хлорида натрия), антибактериальную (амоксикаллин + клавулановая кислота), антисекреторную (октреотид), симптоматическую терапию (мультикомбинированное обезболивание, прокинетики). На фоне

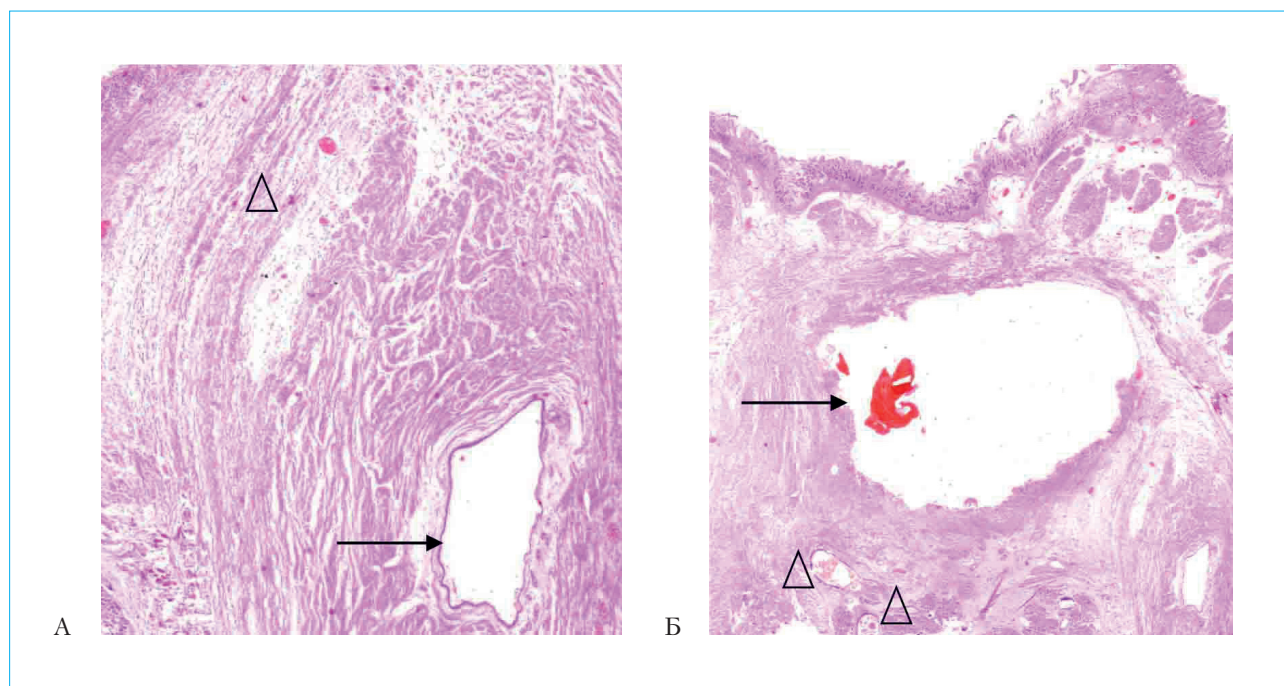


Рис. 4. Микропрепараты, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 50$: А — в собственном мышечном слое стенки ДПК расширенные гетеротопические панкреатические протоки ($\rightarrow$), выстланные кубическим эпителием, отек и фиброз подслизистой основы (Δ); Б — стенка ДПК с гипертрофией, отеком и фиброзом собственного мышечного слоя, содержащего псевдокисты ($\rightarrow$) и расширенные гетеротопические панкреатические протоковые структуры (Δ)

Fig. 4. Micropreparations, stained with hematoxylin and eosin, magnification $\times 50$. A — in the muscle layer of the duodenal wall — dilated heterotopic pancreatic ducts ($\rightarrow$), lined with cuboidal epithelium, edema and fibrosis of the submucosa (Δ); B — duodenal wall with hypertrophy, edema and fibrosis of its muscle layer containing pseudocysts ($\rightarrow$) and dilated heterotopic pancreatic ductal structures (Δ)

проводимого лечения отметили положительную динамику в виде купирования болевого синдрома, нормализации показателей амилазы крови (на 1 сут. — 500 ед/л, на 8 сут. — 50 ед/л) и водно-электролитного баланса. Дренаж, установленный к зоне ПЕА, удален на 4 сут. по мере прекращения отделяемого и снижения уровня амилазы в нем (на 1 сут. — более 1000 ед/л, на 3 сут. — 340 ед/л). На 8 сутки болевой синдром по ВАШ составлял 1 балл.

Пациента выписали из стационара на 9 сут. после операции в удовлетворительном состоянии. Через 4 мес. он был осмотрен амбулаторно, общее состояние признали удовлетворительным.

Обсуждение

Несмотря на многочисленные работы, посвященные изучению критериев различных форм парадуоденального панкреатита, в настоящее время большинство авторов отмечают трудности при постановке диагноза, в том числе из-за редкости заболевания. Вследствие чего происходит множество ошибок в диагностике и лечении данной патологии. В представленном наблюдении кистозная форма ДД клинически манифестировала осложнением

заболевания — нарастанием симптомов дуоденальной непроходимости без признаков хронического панкреатита. Это указывает на неспецифичность проявления заболевания в конкретном случае, хотя большинство больных с ДД страдают хроническим панкреатитом ортотопической ПЖ. Наш пример свидетельствует о сложности дифференциальной диагностики пациентов с кистозной формой дуоденальной дистрофии на дооперационном этапе, что необходимо учитывать в клинической практике. Перед хирургическим лечением, даже при наличии убедительных данных за постнекротическую кисту головки ПЖ, нельзя полностью исключать кистозную форму дуоденальной дистрофии. Поэтому с целью наиболее точного подтверждения диагноза необходимо применять единый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий, включающий в себя МСКТ или МРТ брюшной полости, ЭГДС, эндоскографию с биопсией (при необходимости исключения злокачественного процесса).

Следует отметить, что хирургическое вмешательство является основным методом лечения, а наиболее рациональный объем операции зависит от уровня и объема поражения ДПК. При распространении процесса на область БДС и луковицу ДПК необходимо выполнение

панкреатодуоденальной резекции, т.к. реконструкция большого дефекта рядом с БДС сопровождается высоким риском несостоятельности анастомоза, истечения желчи и панкреатического сока.

Заключение

При выявлении кистозного образования в области головки ПЖ или ДПК без признаков

хронического панкреатита с большей долей вероятности следует предполагать изолированную форму ДД. При подтверждении диагноза ДД необходимо оценить уровень поражения ДПК и выполнить либо панкреатодуоденальную резекцию, либо резекцию головки поджелудочной железы с иссечением кистозных изменений ДПК для предупреждения тяжелых осложнений этого заболевания.

Литература / References

1. Егоров В.И., Вишневецкий В.А., Ванькович А.Н., Яшина Н.И., Сорокина Е.А. Опыт диагностики и лечения кистозной формы дуоденальной дистрофии. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2012;4:23–32. [Egorov V.I., Vishnevsky V.A., Vankovich A.N., Yashina N.I., Sorokina E.A. Experience in the diagnosis and treatment of cystic form of duodenal dystrophy. *Herald of Surgical Gastroenterology*. 2012;4:23–32 (In Russ.)].
2. Dolan R.V., ReMine W.H., Dockerthy M.B. The fate of heterotopic pancreatic tissue. A study of 212 cases. *Arch Surg*. 1974;109(6):762–5. DOI: 10.1001/archsurg.1974.01360060032010
3. Skandalakis J.E., Gray S.W. Embryology for surgeons: The embryological basis for treatment of congenital anomalies. Second edition. Baltimore: Williams Wilkins, 1994:366–87.
4. Frulloni L., Gabbriellini A., Pezzilli R., Zerbi A., Cavestro G.M., Marotta F., et al.; PanCroIn-fAISP Study Group. Chronic pancreatitis: Report from a multicenter Italian survey (PanCroIn-fAISP) on 893 patients. *Dig Liver Dis*. 2009;41(4):311–7. DOI: 10.1016/j.dld.2008.07.316
5. Potet F., Duclert N. Cystic dystrophy on aberrant pancreas of the duodenal wall. *Arch Fr Mal App Dig*. 1970;59(4):223–38 (In French).
6. Adsay N.V., Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: A clinico-pathologically distinct entity unifying “cystic dystrophy of heterotopic pancreas”, “para-duodenal wall cyst”, and “groove pancrea-titis”. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21(4):247–54. DOI: 10.1053/j.semmp.2005.07.005
7. Arora A., Dev A., Mukund A., Patidar Y., Bhatia V., Sarin S.K. Paraduodenal pancreatitis. *Clin Radiol*. 2014;69(3):299–306. DOI: 10.1016/j.crad.2013.07.011
8. Graziani R., Tapparelli M., Malagò R., Girardi V., Frulloni L., Cavallini G., et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP*. 2005;6(1 Suppl):73–88.
9. Kinoshita H., Yamaguchi S., Shimizu A., Sakata Y., Arii K., Mori K., et al. Adenocarcinoma arising from heterotopic pancreas in the duodenum. *Int Surg*. 2012;97(4):351–5. DOI: 10.9738/CC148.1
10. Chandan V.S., Wang W. Pancreatic heterotopia in the gastric antrum. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(1):111–2. DOI: 10.5858/2004-128-111-PHITGA
11. Armstrong C.P., King P.M., Dixon J.M., Macleod I.B. The clinical significance of heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract. *Br J Surg*. 1981;68(6):384–7. DOI: 10.1002/bjs.1800680606
12. Mizuta Y., Takeshima F., Yamao T., Isomoto H., Ohba K., Omagari K., et al. Cyst formation of duodenal heterotopic pancreas accompanied by pancreas divisum. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1412–7. DOI: 10.1023/b:ddas.0000042239.28186.75
13. Szűcs Á., Marjai T., Szentesi A., Farkas N., Pármiczky A., Nagy G., et al.; Hungarian Pancreat-ic Study Group. Chronic pancreatitis: Multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171420. DOI: 10.1371/journal.pone.0171420
14. Wagner M., Vullierme M.P., Rebours V., Ronot M., Ruszniewski P., Vilgrain V. Cystic form of paraduodenal pancreatitis (cystic dystrophy in heterotopic pancreas (CDHP)): A potential link with minor papilla abnormalities? A study in a large series. *Eur Radiol*. 2016;26(1):199–205. DOI: 10.1007/s00330-015-3799-8
15. Christodoulidis G., Zacharoulis D., Barbanis S., Katsogridakis E., Hatzitheofilou K. Heterotopic pancreas in the stomach: A case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2007;13(45):6098–100. DOI: 10.3748/wjg.v13.45.6098
16. Seneviratne S.A., Ramanayaka I.T., Samarasekera D.N. Heterotopic pancreas in the body of stomach. *Ceylon Med J*. 2009;54(2):57–8. DOI: 10.4038/cmj.v54i2.869
17. Kim S.H., Nam S.H. Heterotopic pancreas presented as duodenal tumor with obstruction. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18(4):280–5. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.4.280
18. Rebours V., Lévy P., Vullierme M.P., Couvelard A., O'Toole D., Aubert A., et al. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):871–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01091.x
19. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Щеголев А.И. Редкие кистозные образования поджелудочной железы: дифференциальная лучевая диагностика. *Украинский журнал хирургии*. 2013;3(22):99–115. [Stepanova Yu.A., Karmazanovskiy G.G., Kubyshkin V.A., Shchegolev A.I. Rare cystic formations of the pancreas: Differential radiological diagnosis. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2013;3(22):99–115 (In Russ.)].
20. Fléjou J.F., Potet F., Molas G., Bernades P., Amouyal P., Fékété F. Cystic dystrophy of the gastric and duodenal wall developing in heterotopic pancreas: An unrecognized entity. *Gut*. 1993;34(3):343–7. DOI: 10.1136/gut.34.3.343
21. Arora V., Bhatia A., Mukund A., Dev A., Patidar Y., Laroia S.T., et al. Paraduodenal pancreatitis: Unrecognized or misdiagnosed? European Congress of Radiology – ECR 2013. Poster No C-1131:1–49. DOI: 10.1594/ecr2013/C-1131
22. Yoshida N., Nakayama H., Hemmi A., Suzuki T., Takayama T. Duodenal stenosis caused by cystic dystrophy in heterotopic pancreas: Report of a case. *Surg Today*. 2009;39(9):803–6. DOI: 10.1007/s00595-009-3939-3
23. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Егоров В.И., Козлов И.А., Колганова И.П. и др. Лучевые методы диагностики кистозной формы дуоденальной дистрофии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009;14(2):94–103. [Stepanova Yu.A., Karmazanovskiy G.G., Kubyshkin V.A., Egorov V.I., Kozlov I.A., Kolganova I.P., et al. Radiology methods for diagnosing a cystic form of duodenal dystrophy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2009;14(2):94–103 (In Russ.)].
24. Arrivé L., Saint-Maurice J.P. CT features of cystic dystrophy of the duodenal wall. *Radiology*. 1998;208(3):830–1. DOI: 10.1148/radiology.208.3.830-b
25. Egorov V.I., Vankovich A.N., Petrov R.V., Starostina N.S., Butkevich A.Ts., Sazhin A.V., et al. Pancreas-preserving approach to “paraduodenal pancreatitis” treatment: Why, when, and how? Experience of treatment of 62 patients with duodenal dystrophy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:185265. DOI: 10.1155/2014/185265
26. Jovanovic I., Knezevic S., Micev M., Krstic M. EUS mini probes in diagnosis of cystic dystrophy of duodenal wall in heterotopic pancreas: A case report. *World J Gastroenterol*. 2004;10(17):2609–12. DOI: 10.3748/wjg.v10.i17.2609
27. Zamboni G., Capelli P., Scarpa A. Nonneoplastic mimickers of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(3):439–53. DOI: 10.5858/133.3.439

28. Basili E., Allemand I., Ville E., Laugier R. Lanreotide acetate may cure cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001;25(12):1108–11 (In French).
29. Basili E., Laugier R. Cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall. *Gastroenterol Clin Biol.* 2003;27(12):1110–5 (In French).
30. Beaulieu S., Vitte R.L., Le Corquille M., Petit Jean B., Eugène C. Endoscopic drainage of cystic dystrophy of the duodenal wall: Report of three cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004;28(11):1159–64 (In French). DOI: 10.1016/s0399-8320(04)95198-6.
31. Proccacci C., Graziani R., Zamboni G., Cavallini G., Pedersoli P., Guarise A., et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall: Radiologic findings. *Radiology.* 1997;205(3):741–7. DOI: 10.1148/radiology.205.3.9393530
32. Ponchon T., Napoleon B., Hedelius F., Bory R. Traitement endoscopique de la dystrophie kystique de la paroi duodenale. *Gastroenterol Clin Biol.* 1997;21:A63.
33. Galloro G., Napolitano V., Magno L., Diamantis G., Nardone G., Bruno M., et al. Diagnosis and therapeutic management of cystic dystrophy of the duodenal wall in heterotopic pancreas. A case report and revision of the literature. *JOP.* 2008;9(6):725–32.
34. Егоров В.И., Козлов И.А., Яшина Н.И., Сорокина Е.А., Ванькович А.Н. Возможности панкреосохраняющих методов в хирургии кистозной формы дуоденальной дистрофии. *Современные технологии в медицине.* 2010;1–2:48–9. [Egorov V.I., Kozlov I.A., Yashina N.I., Sorokina E.A., Vankovich A.N. Possibilities of pancreas-preserving methods in surgery of the cystic form of duodenal dystrophy. *Modern Technologies in Medicine.* 2010;1–2:48–9 (In Russ.)].
35. Егоров В.И., Буткевич А.Ц., Сажин А.В., Яшина Н.И., Богданов С.Н., Лесин С.В. Резекции двенадцатиперстной кишки с сохранением поджелудочной железы и реплантацией общего желчного и панкреатического протоков при кистозной форме дуоденальной дистрофии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010;8:16–23. [Egorov V.I., Butkevich A.Ts., Sazhin A.V., Yashina N.I., Bogdanov S.N., Lesin S.V. Resection of the duodenum with preservation of the pancreas and replantation of the common bile and pancreatic ducts in cystic form of duodenal dystrophy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova.* 2010;8:16–23 (In Russ.)].
36. Asakawa M., Sakamoto Y., Kajiwarra T., Nara S., Esaki M., Shimada K., et al. Simple segmental resection of the second portion of the duodenum for the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2008;393(4):605–9. DOI: 10.1007/s00423-007-0243-9
37. Pessaux P., Lada P., Etienne S., Tuech J.J., Lermite E., Brehant O., et al. Duodenopancreatectomy for cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30(1):24–8. DOI: 10.1016/s0399-8320(06)73073-1

Сведения об авторах

Оконская Диана Евгеньевна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».

Контактная информация: cool_green_alien@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-4884>

Айвазян Хачик Акопович — научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».

Контактная информация: ayvazyan@ixv.ru;
117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».

Контактная информация: stepanovua@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Чжао Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургической клиники АО «Европейский медицинский центр».

Контактная информация: alexeyzhao@gmail.com;
129090, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Соколова Елена Александровна — врач-рентгенолог отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».

Контактная информация: sokolik07@inbox.ru;
117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5667-7833>

Information about the authors

Diana E. Okonskaya* — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of reconstructive surgery of the esophagus and stomach, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Contact information: cool_green_alien@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-4884>

Khachik H. Ayvazyan — Researcher at the Department of Surgical Methods of Treatment in Oncology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Contact information: ayvazyan@ixv.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Yuliia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Academic Secretary, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Contact information: stepanovua@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Alexey V. Zhao — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Surgery Clinic, JSC “European Medical Center”.

Contact information: alexeyzhao@gmail.com;
129090, Moscow, Shchepkina str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Elena A. Sokolova — Radiologist, Radiology and MRI Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Contact information: sokolik07@inbox.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5667-7833>

Поступила: 02.08.2022 Принята: 10.10.2023. Опубликовано: 28.04.2023

Submitted: 02.08.2022 Accepted: 10.10.2023. Published: 28.04.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Cystic Form of Duodenal Dystrophy (Clinical Case)

Diana E. Okonskaya^{1,*}, Khachik H. Ayvazyan¹, Yuliia A. Stepanova¹, Alexey V. Zhao², Elena A. Sokolova¹

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

² JSC "European Medical Center", Moscow, Russian Federation

Aim: the reason for the publication was the rare occurrence, as well as the non-specificity of symptoms of the cystic form of duodenal dystrophy. The listed features of this disease lead to difficulties in its differential diagnosis and the choice of the optimal method of treatment.

General statements. The report is devoted to the description of a case of successful treatment of a cystic form of duodenal dystrophy — a chronic inflammation of the pancreatic tissue, ectopic in the wall of the duodenum. A 47-year-old patient was admitted to the clinic with complaints of persistent abdominal pain, periodic vomiting, general weakness, weight loss of 20 kg in three months. With the help of computed tomography, the diagnosis was established, the tumor process was rejected, and chronic pancreatitis was detected in the orthotopic pancreas. Due to the presence of changes in the main pancreas, the patient underwent pancreatoduodenal resection. The features of the operation were pronounced infiltrative changes and pronounced vitreous tissue edema, which made it difficult to mobilize the hepatic flexure of the colon and duodenum.

Conclusion. Pancreatoduodenal resection is the optimal surgical intervention for the combination of cystic form of duodenal dystrophy with sub-/decompensated duodenal stenosis.

Keywords: chronic pancreatitis, duodenal dystrophy, pancreatic ectopia, pancreatoduodenal resection

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Okonskaya D.E., Ayvazyan K.H., Stepanova Yu.A., Zhao A.V., Sokolova E.A. Cystic Form of Duodenal Dystrophy (Clinical Case). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-95-104>

Кистозная форма дуоденальной дистрофии (клиническое наблюдение)

Д.Е. Оконская^{1,*}, Х.А. Айвазян¹, Ю.А. Степанова¹, А.В. Чжао², Е.А. Соколова¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² АО «Европейский медицинский центр», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: поводом для публикации послужила редкая встречаемость, а также неспецифичность симптомов кистозной формы дуоденальной дистрофии. Перечисленные особенности данного заболевания приводят к трудностям в ее дифференциальной диагностике и выборе оптимального способа лечения.

Основные положения. Сообщение посвящено описанию случая успешного лечения кистозной формы дуоденальной дистрофии — хронического воспаления ткани поджелудочной железы (ПЖ), эктопированной в стенку двенадцатиперстной кишки (ДПК). Пациент 47 лет поступил в клинику с жалобами на постоянную боль в животе, периодическую рвоту, общую слабость, потерю массы тела на 20 кг за 3 месяца. С помощью компьютерной томографии был установлен диагноз, отвергнут опухолевый процесс и выявлен хронический панкреатит в ортотопической ПЖ. Вследствие наличия изменений в основной ПЖ пациенту была выполнена панкреатодуоденальная резекция. Особенности операции были выраженные инфильтративные изменения и выраженный стекловидный отек тканей, затруднявшие мобилизацию печеночного изгиба ободочной кишки и ДПК.

Заключение. Панкреатодуоденальная резекция является оптимальным хирургическим вмешательством при сочетании кистозной формы дуоденальной дистрофии с суб/декомпенсированным стенозом ДПК.

Ключевые слова: хронический панкреатит, дуоденальная дистрофия, эктопия поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Оконская Д.Е., Айвазян Х.А., Степанова Ю.А., Чжао А.В., Соколова Е.А. Кистозная форма дуоденальной дистрофии (клиническое наблюдение). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):95–104. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-95-104>

Duodenal dystrophy (DD) is a chronic inflammation of the pancreatic tissue, ectopic in the wall of the duodenum [1]. Ectopia or heterotopia of the pancreatic tissue is its atypical localization, which has its own blood supply and ductal system, without vascular, nervous or anatomical contact with a typically located (orthotopic) pancreas [2, 3].

Duodenal dystrophy is a rather rare disease, the proportion of patients with DD among patients with chronic pancreatitis is 6 % [4].

The disease was first described in 1970 by French authors F. Potet and N. Duclert, and they also proposed the term “duodenal dystrophy” [5].

DD is one of the forms of paraduodenal pancreatitis and is a postnecrotic cyst and/or dilated pancreatic duct with preserved or altered epithelial lining [6, 7].

Currently, according to the nature of the detected component, two forms of the disease are distinguished: cystic and solid variants of DD, which are also stages of the same pathological process. According to this classification, the form of the disease is considered cystic with a diameter of duodenal cysts of more than 1 cm, and solid — with a diameter of less than 1 cm. At present, another classification is used in the world, dividing DD into two types: 1) with concomitant calculous pancreatitis; 2) isolated — without significant changes in the orthotopic pancreas [1]. The cystic form of the disease is diagnosed more often, as a result of which, under the diagnosis of DD, some authors mean this stage of the inflammatory process [8].

According to the histological structure (Heinrich classification), pancreatic heterotopy is divided into three types: type 1 is represented by ducts, acini and islets of Langerhans, type 2 — by ducts and acini, and type 3 — only by pancreatic ducts. An ectopic pancreas that contains neither acinar nor endocrine cells is called myoepithelial hamartoma, adenomyosis, or adenomyoma [9].

Etiology and pathogenesis

The mechanism of pancreatic heterotopia is not fully understood and is based on multiple theories. On the one hand, there is an opinion that pancreatic ectopia can occur as a result of metaplasia of pluripotent endodermal cells in situ (metaplasia theory) [10]. Other researchers believe that pancreatic heterotopia develops because of translocation of embryonic pancreatic cells to neighboring organs during embryogenesis (dystopia theory) [11].

Thus, the question of the origin of DD is still debatable. Cicatricial changes and postnecrotic cysts in the ectopic pancreas in 85 % are due to exacerbation of chronic pancreatitis on the background of alcohol abuse. However, these changes can also occur in the unaltered gland [12]. The severity of the chronic inflammatory process in aberrant and orthotopic pancreas varies and depends on the localization of heterotopia, as well as the influence of other risk

factors for chronic pancreatitis (alcohol load, smoking, cholelithiasis, previous episodes of acute pancreatitis) [13].

The pathogenesis of the disease also remains not fully understood. There is an opinion that the cystic form of DD occurs as a result of the direct toxic effect of alcohol metabolites on pancreatic cells. This leads to inflammatory infiltration of the ectopic tissue, production of pancreatic secretion, which is partially excreted through the pancreatic ducts. At the same time, the outflow of pancreatic secretions becomes difficult, the ductal system of the pancreas expands, and pancreatic cysts appear [14].

Epidemiology

According to autopsy data, the prevalence of duodenal dystrophy varies from 0.5 to 13.7 %, predominating in males aged 30 to 50 years [15]. Risk factors for the development of DD are alcohol abuse and smoking [7]. The most common localization of DD is the stomach (22–25 %), duodenum (17–36 %), jejunum (15–22 %) [15]. The literature describes single observations of pancreatic ectopia into the esophagus, common bile duct, gallbladder, mesentery of the small intestine, spleen, mediastinum, or fallopian tubes [16].

Clinical findings

The clinical manifestations of DD are very diverse. Basically, the symptoms are associated with compression of nearby organs or the pancreatic duct itself. This is possible when the cysts are larger than 1.5 cm [17].

All patients note recurrent or persistent pain in the epigastric region of varying intensity, 45 % have clinical and instrumental signs of acute pancreatitis, 73 % have weight loss, and 30 % of patients have vomiting due to mechanical stenosis of the duodenum. Biliary hypertension and obstructive jaundice associated with compression of the intrapancreatic part of the common bile duct occur in 13 % of cases [18].

The literature also contains descriptions of the syndrome of portal hypertension and extravasal compression of the inferior vena cava and/or thrombosis against the background of large postnecrotic cysts emanating from both the duodenal wall and the orthotopic pancreas [19].

The question of the existence of this disease as an independent isolated pathology remains debatable; without inflammatory changes in the tissue of the orthotopic pancreas. This is due to the fact that chronic pancreatitis against the background of DD is detected only in 71 % of cases [18].

Diagnostics

Despite the possibilities of modern radiation diagnostic methods, it is difficult to confirm the exact diagnosis of DD before surgery. This is due to the rarity of this pathology, low awareness of specialists

in diagnostic services, and the absence of specific clinical manifestations of the disease, which, as it progresses, acquires signs of chronic pancreatitis [20].

Mistakes in diagnostics lead to unreasonably long dynamic follow-up, ending in the development of complications, or to non-radical operations with further relapses of the disease or persistence of pain after surgery [6].

Laboratory research methods are usually not informative, and changes in indicators in clinical and biochemical blood tests confirm the presence of complications. At the same time, an increase in the level of alkaline phosphatase, blood amylase can be observed periodically, and it is also possible to increase enzymes that are markers of damage to hepatocytes, such as: AST, ALT, GGT. In a single observation with DD, an increase in the level of blood tumor markers, such as cancer antigen (CA 19-9) and carcinoembryonic antigen (CEA) was noted [21].

A number of modern domestic and foreign authors argue that the most informative and sensitive methods of instrumental diagnosis of DD are multislice computed tomography (MSCT) with intravenous bolus contrast enhancement, magnetic resonance imaging (MRI) with magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), as well as endosonography of the pancreas and duodenum [22].

Screening transabdominal ultrasound of the abdominal cavity is considered an insufficiently informative diagnostic method, since it is often difficult to distinguish the wall of the duodenum and determine the exact localization of the cyst against the background of pronounced inflammatory and infiltrative changes in the area under study [23]. Ultrasound visualizes an unevenly compacted, thickened duodenal wall (ranging from 16.4 to 67.0 mm) due to the presence of cystic formations with thin septa that deform the intestinal lumen. When performing duplex scanning, the blood flow in the capsule and septa of formations is not detected [19]. The length of changes varies from 23.2 to 76.0 mm. Also, signs of chronic pancreatitis of varying severity are often diagnosed. In cases of cystic form of DD against the background of chronic pancreatitis, in 51 % of cases, changes in the head of the pancreas are noted. At the same time, pancreatic hypertension is detected in 47 % of patients, postnecrotic cysts — in 45.1 %, the presence of stones in all parts of the pancreas — in 26 %.

The most informative and sensitive diagnostic method is MSCT with intravenous bolus contrast. The study determines a pronounced thickening of the wall of the duodenum with the presence of cystic changes in the muscle layer. Duodenal cysts are often oblong or bilobed [24]. The use of intravenous contrast agents will make it possible to identify the solid component more clearly and exclude the presence of tumor changes. Cystic changes in the duodenum can be either homogeneous with a density of 5 to 17 HU, and inhomogeneous with a density of

up to 24 HU [23]. Another important criterion for DD in the MSCT is to determine the displacement of the gastroduodenal artery anteriorly and to the left (normally, it is located between the wall of the duodenum and the head of the pancreas), which is one of the specific signs of the disease, as well as to determine the relationship of a cystic or solid component with the tissue of the orthotopic pancreas. In addition, MSCT reveals complications of the disease, such as dilatation of the stomach (which is due to developed duodenal stenosis), as well as an increase in the head of the pancreas (in the presence of exacerbation of chronic pancreatitis), biliary, pancreatic hypertension and calcifications [19]. According to the world literature, the sensitivity of the method is 95 %, and the specificity is 94 % [25].

Another sensitive diagnostic method is MRI with MRCP. The study identifies cystic formations with varying degrees of severity of cystic and solid components. The solid component is under-intensified on T1 and T2 modes, while the cystic component is often hyperintense on T2 and STIR modes and hypointense on T1 mode. Cysts are more often determined in the submucosal layer, have an irregular rounded shape, and periodically merge with each other. In most of them, thin septa are detected that do not accumulate a contrast agent [23]. Another advantage of MRI is the ability to simultaneously perform MRCP, which is necessary to determine the connection of cysts with the pancreatic duct or the pancreas itself, as well as to detect biliary hypertension due to compression of the bile ducts [21]. The sensitivity of the method is 84 %, the specificity is 86 % [25].

For the purpose of differential diagnosis of tumor and inflammatory diseases of the pancreas and duodenum, endosonography of the pancreas and duodenum is often used [26]. The main objective of the study is to identify the thickened wall of the duodenum with the presence of hypoechoic cystic changes, which are mainly localized in the submucosal and muscular layers. Changes characteristic of DD are visualized, such as circular duodenal stenosis, starting from the bulb of the duodenum, calcifications and pseudocysts of the pancreas, stenosis of the common bile duct and/or expansion of the pancreatic duct. If ductal adenocarcinoma is suspected, the diagnosis can be confirmed by fine needle biopsy with histological or cytological studies [21]. The sensitivity of the method is 94 %, and the specificity is 94 % [25].

To detect duodenal stenosis and assess the degree of damage to the duodenum and stomach, esophago-gastroduodenoscopy is performed [1]. During the study, the possibility of installing a nasointestinal probe for nutrition in decompensated duodenal stenosis is evaluated. The advantage of this research method is the possibility of performing a biopsy if an oncological process is suspected in the region of the major duodenal papilla (MDP), pancreatic head or duodenum. In 47.5 % of cases, the medial wall of the duodenum bulges into its lumen with its

pronounced narrowing. In 3.4 % of patients, it is not possible to pass the apparatus distal to the constriction. Concomitant lesions are found in 32 % of patients: erosive esophagitis — in 18.6 %, erosive-ulcerative duodenitis — in 10 %, erosive gastritis — in 18.6 % [1].

Confirmation of duodenal stenosis is an X-ray examination of the upper digestive tract, which diagnoses a slowdown or complete absence of evacuation (more than 24 hours) of the contrast agent from the stomach or duodenum. During stomach radiography, the expansion of the arch of the duodenum is detected in 5.1 % of patients, signs of sub- and decompensated stenosis — in 12.7 % of cases [1].

Morphology

An important role in the differential diagnosis is played by an urgent intraoperative morphological study, in which it is necessary to exclude a malignant lesion of the duodenum, the head of the pancreas. In a planned morphological study, in addition to identifying a lesion in the duodenum, the need to assess the damage to the tissue of the orthotopic pancreas is determined, i.e., the need to exclude an isolated form of the disease [9]. The mucous and submucosal layers of the duodenal wall are often with fibrous changes and polymorphocellular infiltration. The muscular layer is thickened, it has areas of pancreatic heterotopia in the form of acini and ducts, with signs of chronic inflammation around. In addition, cystic formations are detected, located in the muscular membrane, lined with a cylindrical epithelium, which in structure resembles the normal epithelium of the pancreatic ducts. In large cysts, the walls do not have an epithelial lining for a greater extent, and in some areas, they are lined with glandular epithelium, surrounded by fibrous and inflammatory changes. In these cases, we are talking about dilated ducts. With large sizes of ectopic tissue, it is also located in the submucosal layer of the duodenum in close proximity to the MDP. Pancreatic tissue with severe sclerosis, dilated ducts, and signs of chronic inflammation. The submucosa in front of the cysts contains a large number of hyperplastic Brunner's glands [18].

Differential diagnosis

Differential diagnosis of DD is carried out with tumors, inflammatory diseases and congenital anomalies of the pancreas, duodenum, and bile ducts. It is extremely difficult to distinguish between cystic forms of DD and pancreatic diseases such as cystic mucinous tumors, acute pseudotumor pancreatitis, ductal adenocarcinoma, or pancreatic neuroendocrine tumor [26]. DD in its clinical and instrumental picture may also be similar to diseases of the bile ducts, such as cholangiocarcinoma, choledochal cysts [27].

Treatment

Throughout the world, duodenal dystrophy is considered a benign disease, so there are several approaches to the treatment of this pathology. In the case of an uncomplicated form of duodenal dystrophy, the clinical manifestations of which are a non-permanent, moderately pronounced pain syndrome, conservative treatment is used, the basis of which is a strict diet (restriction of fatty, fried, high-protein foods) and the exclusion of alcohol and smoking [18]. Drug therapy includes the appointment of painkillers (non-steroidal anti-inflammatory analgesics, with severe pain — narcotic analgesics), proton pump inhibitors, enzyme preparations [13].

In a more progressive form of DD (i.e., in chronic pancreatitis with the presence of minor cystic dystrophy), the use of a prolonged synthetic analogue of somatostatin, octreotide, is described [28]. Such treatment is prescribed for a long period (from 3 to 9 months), with full compliance with the recommendations, it leads to a significant clinical improvement (pain syndrome decreases, cysts are reduced, weight is restored) [29].

Currently, with improvement of medical and diagnostic equipment, an alternative method of treating DD is used — endoscopic fenestration or cystoduodenostomy, which are used for strictly defined indications. These indications include certain sizes of duodenal cysts, their number and superficial location [30]. Some researchers believe that endoscopic procedures are not justified because it is sometimes not possible to remove all of the diseased tissue. Endoscopic techniques are effective, for example, in the presence of one or two very large cysts in the wall of the duodenum, and provide an opportunity for histological verification of the diagnosis [31, 32].

With the ineffectiveness of conservative and minimally invasive therapy, surgical intervention remains the only radical method of treatment [33]. The choice of surgical tactics depends on the severity of changes in the duodenum and orthotopic pancreas, as well as on the progression of complications of the disease. The greatest efficiency of surgical treatment is achieved when the substrate of the disease itself is removed, i.e., ectopic tissue of the pancreas and duodenal cysts [33].

A number of modern domestic surgeons (V.I. Egorov et al.) perform pancreatic-preserving surgical interventions in patients with no changes in the orthotopic pancreas [25]. These interventions are resection of the stomach with cysts, resection of the vertical branch of the duodenum with single-row continuous duodeno-duodenal anastomosis, total duodenectomy, resection of the duodenum with its replacement with an intestinal insert with suturing of the pancreatic and common bile ducts into the "neoduodenum" [34, 35].

On the other hand, according to Japanese surgeons, segmental resection of the duodenum is permissible just in cases where it is affected only above

the duodenal papilla [22]. This is due to the fact that the reconstruction of a large defect near the MDP contributes to a high risk of anastomotic failure, leakage of bile and pancreatic juice, which leads to serious complications. In addition, the authors are of the opinion that MDP reimplantation is rather complicated and pancreatoduodenectomy is a safer and simpler method of surgical treatment [36].

With such complications of the disease as duodenal stenosis, obstructive jaundice against the background of biliary stenosis, as well as chronic calculous pancreatitis in the orthotopic pancreas, the question of surgical treatment is not in doubt [2, 37]. Pancreatoduodenal resection is performed (with preservation or resection of the pylorus, which is determined by the level of the lesion), or removal of the pancreatic head with resection of the vertical duodenal branch and duodeno-duodenal anastomosis or resection of the pancreatic head with excision of cystic changes in the duodenum [34].

Considering the rarity of the disease, the difficulties of differential diagnosis and determining the optimal surgical tactics, we present our own clinical case report of the successful treatment of a patient with cystic form of DD.

Patient Sh., 47 years old, was admitted to the A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery with complaints of persistent pain in the epigastric region, assessed by a visual analogue scale (VAS) of 6 points, periodic vomiting (1 time in 2–3 days), general weakness, weight loss of 20 kg in 3 months.

From the *anamnesis* it was known that pain in the epigastric region bothered the patient for six months. During the examination in the out-patient clinic at the place of residence, no pathology was detected. After 3 months the patient noted the addition of a feeling of heaviness and fullness in the stomach after each meal, nausea, periodic vomiting, he began to lose body weight. The patient was examined at the district hospital, where, according to the results of ultrasound MRI, MSCT of the abdominal organs with intravenous bolus contrast, a neoplasm of the head of the pancreas was suspected. The man denied alcohol intake; smoking experience — 20 years, 1–2 packs a day. The patient sought medical consultation in A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

On examination, the patient's condition was satisfactory. Skin and visible mucous membranes were of normal color. There was no hyperthermia. Breathing was vesicular, breath sounds heard throughout all lung fields, there were no wheezing, respiration rate is 16 per minute. Heart sounds are clear, rhythmic, blood pressure — 130/80 mm Hg. Art. Pulse — 70 per minute. The tongue was clean and moist. The abdomen was not bloated, soft on palpation, painful in the epigastric region, participated in the act of breathing. Peristalsis was heard. There were no peritoneal symptoms. Murphy's percussion test was

negative on both sides. Stool and diuresis — adequate. The patient's height was 180 cm, body weight was 72 kg, BMI — 22 kg/m².

Laboratory tests in admission: complete blood count detected iron deficiency anemia of mild severity (Hb — 104 g/L), biochemical blood test revealed moderate hyperamylasemia (alpha amylase — 184 U/L, pancreatic amylase — 113 U/L), increased level of GGT — 123 U/L, moderate hypokalaemia — 3.4 mmol/L. CEA — 0.8 ng/mL, CA 19-9 < 2 U/mL.

MSCT of the abdominal organs with contrast enhancement. The contour of the pancreas was clear, dimensions: head — up to 28 mm, body — up to 13 mm, tail — up to 24 mm. The main pancreatic duct was not differentiated. Parapancreatic tissue was not infiltrated. Parapancreatic lymph nodes were not enlarged. The wall of the vertical branch of the duodenum was diffusely thickened, edematous with the presence of cysts up to 15 mm and perifocal infiltration (Fig. 1). Conclusion: duodenal dystrophy, signs of duodenal stenosis.

Esophagogastroduodenoscopy. In the wall of the vertical branch of the duodenum, the mucous membrane is pronouncedly edematous, the intestinal lumen is slit-like narrowed, in some places — up to complete overlap, difficult to pass with the apparatus. Conclusion: stenosis of the vertical branch of the duodenum.

X-ray examination of the esophagus, stomach, duodenum. The evacuation of the contrast agent from the stomach at the time of the study did not occur. When examined after 2 hours, the bulk of the contrast agent remained in the stomach, and only a small part was in the duodenum. The vertical branch of the duodenum was narrowed over 42 mm. Conclusion: subcompensated stenosis of the vertical branch of the duodenum with a delay in the passage of the contrast agent.

Endosonography. The structure of the tail and body of the pancreas is somewhat heterogeneous with hyperechoic inclusions up to 2.5 mm in size, but with clear and even contours. The structure of the pancreatic head is heterogeneous, predominantly hypoechoic, the contours were ill-defined and uneven. The size of the zone of infiltrated pancreatic parenchyma reached 45 mm. Infiltrative changes passed to the duodenum (Fig. 2) with thickening of its wall up to 11.0 mm in the bulb and up to 10.0 mm in the vertical branch. Conclusion: signs of paraduodenal pancreatitis; secondary changes in the wall of the duodenum; an increase in the lymph nodes of the hepatoduodenal ligament of an inflammatory nature; ascites; stenosis of the vertical branch of the duodenum.

After the examination and discussion of the patient at the case conference, a clinical diagnosis was made: chronic pancreatitis, duodenal dystrophy, complicated by subcompensated duodenal stenosis.

Taking into account the survey data, the patient underwent surgery — gastro-pancreaticoduodenal resection.

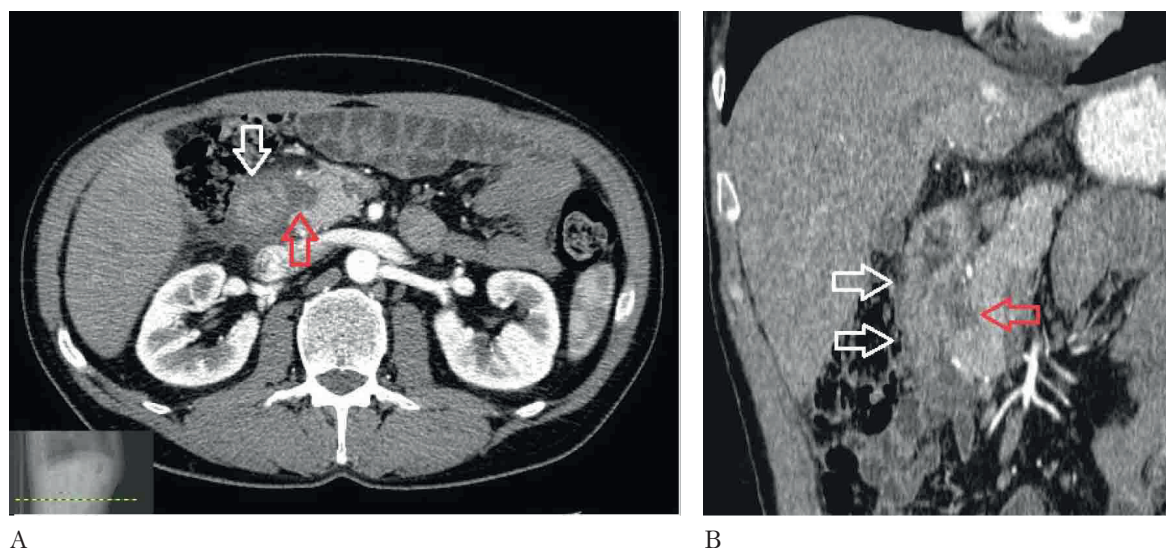


Fig. 1. MSCT with intravenous bolus contrast, arterial phase: A — axial view; B — coronary view (the white arrow indicates a circular thickening of the walls of the duodenum with perifocal infiltration, the red arrow indicates a cyst in the wall of the vertical branch of the duodenum)

Рис. 1. МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием, артериальная фаза: А — аксиальная проекция, В — коронарная проекция. Белой стрелкой указано циркулярное утолщение стенок ДПК с перифокальной инфильтрацией, красной стрелкой указана киста в стенке вертикальной ветви ДПК.

With technical difficulties due to pronounced infiltrative changes and vitreous tissue edema, the hepatic flexure of the colon and duodenum was mobilized. The vertical branch of the duodenum was sharply expanded and edematous with a thickened wall up to 1.5 cm. Palpation of the head of the pancreas revealed its dense texture without obvious focal formations. The body and tail of the pancreas were soft, lobed, “juicy”. In the area of the MDP — pronounced edema and tissue infiltration. Hepaticocholedochus was transected above the cystic duct. The antrum of the stomach was resected (2 cm above the pylorus). The jejunum was transected 5 cm from the ligament of Treitz, the pancreas — at the level of the border of the body and the isthmus (Fig. 3). The diameter of the main pancreatic duct was 2 mm. An end-to-end invagination pancreatojejunostomy (PJA) was formed on an isolated loop of the small intestine with a single-row interrupted suture. Forty centimetres away from it, a gastrojejunostomy was formed with a single-row continuous suture. On a loop of the jejunum, put behind the colon, a single-row hepaticojejunostomy “end-to-side” with interrupted sutures was formed, lower — an inter-intestinal anastomosis with a loop of the small intestine carrying pancreatojejunostomy and gastroenteroanastomosis.

Histological examination. In the pancreatic tissue at the border with the duodenum, foci of steatonecrosis with hemorrhages were visualized, in parapancreatic tissue — lymph nodes with reactive changes and foci of steatonecrosis. Focal-spread polymorphocellular chronic inflammatory infiltration, fibrosis of the submucosa, hypertrophy and fibrosis of the muscular membrane were found in the duodenum, with the presence of cystic cavities in it, the walls of which were represented by granulation and fibrous tissue, with diffuse, predominantly lymphoplasmacytic, inflammatory infiltration, and focal hemorrhages (Fig. 4A, B). In adipose tissue — lymph nodes with reactive changes. Conclusion: paraduodenal pancreatitis with severe inflammation of the cystic cavities.

The postoperative period was complicated by acute pancreatitis. The department carried out complex conservative treatment: prevention of stress gastric ulcers (omeprazole), thromboembolic complications (low molecular weight heparins), as well as substitution infusion (isotonic glucose solution, sodium chloride), antibacterial (amoxicillin + clavulanic acid), antisecretory (octreotide), symptomatic therapy (multimodal analgesia, prokinetics). Against the background of the treatment, positive dynamics was noted in the form of pain relief, normalization of blood amylase parameters (on day 1 — 500 U/L, on

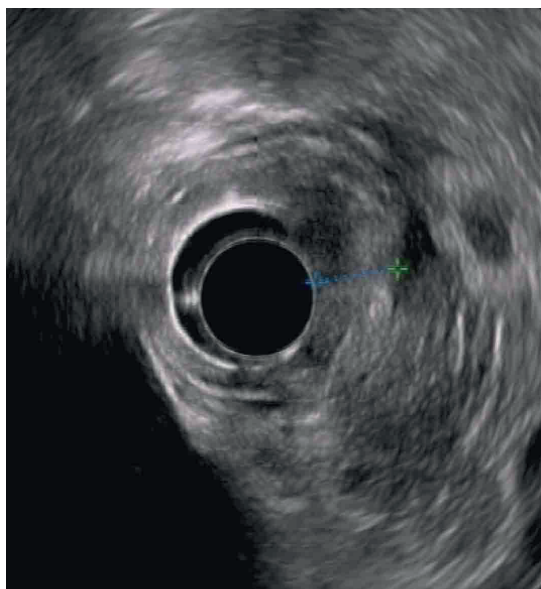


Fig. 2. Endosonographic image of thickening of the duodenal wall up to 1.04 cm and heterogeneous structure of the pancreatic head (the size of the zone of infiltrated pancreatic parenchyma reaches 45 mm)

Рис. 2. Эндосонографическое изображение утолщения стенки ДПК до 1,04 см и неоднородной структуры головки ПЖ (размер зоны инфильтрированной паренхимы ПЖ достигает 45 мм)

day 8 — 50 U/L) and water and electrolyte balance. The drainage installed to the PJE zone was removed on day 4 as the discharge stopped and the level of amylase in it decreased (on day 1 — more than 1000 U/L, on day 3 — 340 U/L). On day 8, the pain syndrome according to VAS was 1 point.

The patient was discharged from the hospital on day 9 after the surgery in a satisfactory condition. After four months he was examined in the out-patient department, the general condition was recognized as satisfactory.

Discussion

Despite numerous works devoted to the study of the criteria for various forms of paraduodenal pancreatitis, currently, most authors note difficulties in making a diagnosis, partly owing to the rarity of the disease. As a result, there are many errors in the diagnosis and treatment of this pathology. In the presented observation, the cystic form of DD clinically manifested as a complication of the disease — increased symptoms of duodenal obstruction without signs of chronic pancreatitis. This indicates the non-specific manifestation of the disease in this particular case, although most patients with DD suffer from chronic pancreatitis of the orthotopic pancreas.



Fig. 3. Macropreparation photo. The lumen of the duodenum is narrowed to 3.5 cm in diameter, its wall in this zone is thickened to 1.2 cm, in the muscle layer there are a large number of cysts filled with hemorrhagic contents, with a diameter of 0.1 to 0.5 cm

Рис. 3 Фото макропрепарата. Просвет ДПК сужен до 3,5 см в поперечнике, ее стенка в этой зоне утолщена до 1,2 см, в мышечном слое большое количество кист, заполненных геморрагическим содержимым, диаметром от 0,1 до 0,5 см

Our example indicates the complexity of the differential diagnosis of patients with cystic duodenal dystrophy at the preoperative stage, which must be taken into account in clinical practice. Before surgical treatment, even if there are convincing data for a postnecrotic cyst of the pancreatic head, a cystic form of duodenal dystrophy cannot be completely excluded. Therefore, in order to most accurately confirm the diagnosis, it is necessary to apply a unified algorithm of therapeutic and diagnostic measures, including MSCT or MRI of the abdominal cavity, endoscopy, endosonography with biopsy (if necessary, exclusion of a malignant process).

It should be noted that surgical intervention is the main method of treatment, and the most rational amount of surgery depends on the level and extent of duodenal damage. When the process spreads to the MDP area and the bulb of the duodenum, it is necessary to perform pancreatoduodenal resection, because reconstruction of a large defect near the MDP is accompanied by a high risk of anastomotic leakage, bile and pancreatic juice leakage.

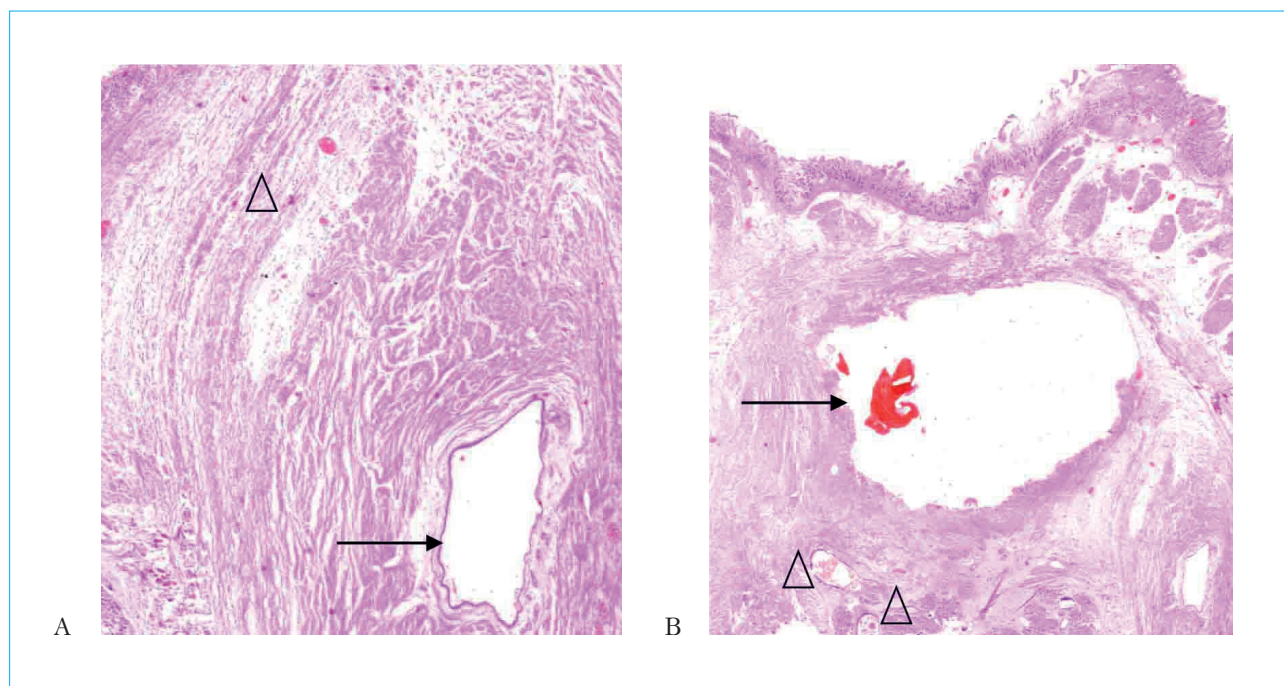


Fig. 4. Micropreparations, stained with hematoxylin and eosin, magnification $\times 50$. A — in the muscle layer of the duodenal wall — dilated heterotopic pancreatic ducts ($\rightarrow$), lined with cuboidal epithelium, edema and fibrosis of the submucosa (Δ); B — duodenal wall with hypertrophy, edema and fibrosis of its muscle layer containing pseudocysts ($\rightarrow$) and dilated heterotopic pancreatic ductal structures (Δ)

Рис. 4. Микропрепараты, окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 50$: А — в собственном мышечном слое стенки ДПК расширенные гетеротопические панкреатические протоки ($\rightarrow$), выстланные кубическим эпителием, отек и фиброз подслизистой основы (Δ); В — стенка ДПК с гипертрофией, отеком и фиброзом собственного мышечного слоя, содержащего псевдокисты ($\rightarrow$) и расширенные гетеротопические панкреатические протоковые структуры (Δ)

Conclusion

If a cyst formation is detected in the region of the pancreatic head or duodenum without signs of chronic pancreatitis, it is more likely that an isolated form of DD should be assumed. When confirming

the diagnosis of DD, it is necessary to assess the level of damage to the duodenum and perform either pancreatoduodenal resection or resection of the pancreatic head with excision of cystic changes in the duodenum to prevent severe complications of this disease.

References / Литература

- Егоров В.И., Вишневский В.А., Ванькович А.Н., Яшина Н.И., Сорокина Е.А. Опыт диагностики и лечения кистозной формы дуоденальной дистрофии. *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. 2012;4:23–32. [Egorov V.I., Vishnevsky V.A., Vankovich A.N., Yashina N.I., Sorokina E.A. Experience in the diagnosis and treatment of cystic form of duodenal dystrophy. *Herald of Surgical Gastroenterology*. 2012;4:23–32 (In Russ.).]
- Dolan R.V., ReMine W.H., Dockerthy M.B. The fate of heterotopic pancreatic tissue. A study of 212 cases. *Arch Surg*. 1974;109(6):762–5. DOI: 10.1001/archsurg.1974.01360060032010
- Skandalakis J.E., Gray S.W. Embryology for surgeons: The embryological basis for treatment of congenital anomalies. Second edition. Baltimore: Williams Wilkins, 1994:366–87.
- Frulloni L., Gabbriellini A., Pezzilli R., Zerbi A., Cavestro G.M., Marotta F., et al.; PanCroln-fAISP Study Group. Chronic pancreatitis: Report from a multicenter Italian survey (PanCroln-fAISP) on 893 patients. *Dig Liver Dis*. 2009;41(4):311–7. DOI: 10.1016/j.dld.2008.07.316
- Potet F., Duclert N. Cystic dystrophy on aberrant pancreas of the duodenal wall. *Arch Fr Mal App Dig*. 1970;59(4):223–38 (In French).
- Adsay N.V., Zamboni G. Paraduodenal pancreatitis: A clinicopathologically distinct entity unifying “cystic dystrophy of heterotopic pancreas”, “para-duodenal wall cyst”, and “groove pancreatitis”. *Semin Diagn Pathol*. 2004;21(4):247–54. DOI: 10.1053/j.semdp.2005.07.005
- Arora A., Dev A., Mukund A., Patidar Y., Bhatia V., Sarin S.K. Paraduodenal pancreatitis. *Clin Radiol*. 2014;69(3):299–306. DOI: 10.1016/j.crad.2013.07.011
- Graziani R., Tapparelli M., Malagò R., Girardi V., Frulloni L., Cavallini G., et al. The various imaging aspects of chronic pancreatitis. *JOP*. 2005;6(1 Suppl):73–88.
- Kinoshita H., Yamaguchi S., Shimizu A., Sakata Y., Arai K., Mori K., et al. Adenocarcinoma arising from heterotopic pancreas in the duodenum. *Int Surg*. 2012;97(4):351–5. DOI: 10.9738/CC148.1
- Chandan V.S., Wang W. Pancreatic heterotopia in the gastric antrum. *Arch Pathol Lab Med*. 2004;128(1):111–2. DOI: 10.5858/2004-128-111-PHITGA
- Armstrong C.P., King P.M., Dixon J.M., Macleod I.B. The clinical significance of heterotopic pancreas in the gastrointestinal tract. *Br J Surg*. 1981;68(6):384–7. DOI: 10.1002/bj.1800680606
- Mizuta Y., Takeshima F., Yamao T., Isomoto H., Ohba K., Omagari K., et al. Cyst formation of duodenal heterotopic pancreas accompanied by pancreas divisum. *Dig Dis Sci*. 2004;49(9):1412–7. DOI: 10.1023/b:ddas.0000042239.28186.75
- Szucs A., Marjai T., Szentesi A., Farkas N., Párnicsky A., Nagy G., et al.; Hungarian Pancreat-ic Study Group. Chronic pancreatitis: Multicentre prospective data collection and analysis by the Hungarian Pancreatic Study Group. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171420. DOI: 10.1371/journal.pone.0171420
- Wagner M., Vullierme M.P., Rebours V., Ronot M., Ruszniewski P., Vilgrain V. Cystic form of paraduodenal pancreatitis (cystic dystrophy in heterotopic pancreas (CDHP)): A potential link with minor papilla abnormalities? A study in a large series. *Eur Radiol*. 2016;26(1):199–205. DOI: 10.1007/s00330-015-3799-8
- Christodoulidis G., Zacharoulis D., Barbanis S., Katsogridakis E., Hatzitheofilou K. Hetero-topic pancreas in the stomach: A case report and literature review. *World J Gastroenterol*. 2007;13(45):6098–100. DOI: 10.3748/wjg.v13.45.6098
- Seneviratne S.A., Ramanayaka I.T., Samarasekara D.N. Heterotopic pancreas in the body of stomach. *Ceylon Med J*. 2009;54(2):57–8. DOI: 10.4038/cmj.v54i2.869
- Kim S.H., Nam S.H. Heterotopic pancreas presented as duodenal tumor with obstruction. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015;18(4):280–5. DOI: 10.5223/pghn.2015.18.4.280
- Rebours V., Lézy P., Vullierme M.P., Couvelard A., O’Toole D., Aubert A., et al. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(4):871–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01091.x
- Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Шеколев А.И. Редкие кистозные образования поджелудочной железы: дифференциальная лучевая диагностика. *Украинский журнал хирургии*. 2013;3(22):99–115. [Stepanova Yu.A., Karmazanovskiy G.G., Kubyshekin V.A., Shchegolev A.I. Rare cystic formations of the pancreas: Differential radiological diagnosis. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2013;3(22):99–115 (In Russ.).]
- Fléjou J.F., Potet F., Molas G., Bernades P., Amouyal P., Fekété F. Cystic dystrophy of the gastric and duodenal wall developing in heterotopic pancreas: An unrecognized entity. *Gut*. 1993;34(3):343–7. DOI: 10.1136/gut.34.3.343
- Arora V., Bhatia A., Mukund A., Dev A., Patidar Y., La-roia S.T., et al. Paraduodenal pancreati-tis: Unrecognized or misdiagnosed? European Congress of Radiology — ECR 2013. Poster No C-1131:1–49. DOI: 10.1594/ecr2013/C-1131
- Yoshida N., Nakayama H., Hemmi A., Suzuki T., Takayama T. Duodenal stenosis caused by cystic dystrophy in heterotopic pancreas: Report of a case. *Surg Today*. 2009;39(9):803–6. DOI: 10.1007/s00595-009-3939-3
- Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., Егоров В.И., Козлов И.А., Колганова И.П. и др. Лучевые методы диагностики кистозной формы дуоденальной дистрофии. *Анналы хирургической гепатологии*. 2009;14(2):94–103. [Stepanova Yu.A., Karmazanovskiy G.G., Kubyshekin V.A., Egorov V.I., Kozlov I.A., Kolganova I.P., et al. Radiology methods for diagnosing a cystic form of duodenal dystrophy. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2009;14(2):94–103 (In Russ.).]
- Arrivé L., Saint-Maurice J.P. CT features of cystic dystrophy of the duodenal wall. *Radiology*. 1998;208(3):830–1. DOI: 10.1148/radiology.208.3.830-b
- Egorov V.I., Vankovich A.N., Petrov R.V., Starostina N.S., Butkevich A.Ts., Sazhin A.V., et al. Pancreas-preserving approach to “paraduodenal pancreatitis” treatment: Why, when, and how? Experience of treatment of 62 patients with duodenal dystrophy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:185265. DOI: 10.1155/2014/185265
- Jovanovic I., Knezevic S., Micev M., Krstic M. EUS mini probes in diagnosis of cystic dystrophy of duodenal wall in heterotopic pancreas: A case report. *World J Gastroenterol*. 2004;10(17):2609–12. DOI: 10.3748/wjg.v10.i17.2609
- Zamboni G., Capelli P., Scarpa A. Nonneoplastic mimickers of pancreatic neoplasms. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(3):439–53. DOI: 10.5858/133.3.439
- Basili E., Allemand I., Ville E., Laugier R. Lan-reotide acetate may cure cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001;25(12):1108–11 (In French).
- Basili E., Laugier R. Cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27(12):1110–5 (In French).
- Beaulieu S., Vitte R.L., Le Corquille M., Petit Jean B., Eugène C. Endoscopic drainage of cystic dystrophy of the duodenal wall: Report of three cases. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28(11):1159–64 (In French). DOI: 10.1016/s0399-8320(04)95198-6
- Procacci C., Graziani R., Zamboni G., Cavallini G., Ped-erzoli P., Guarise A., et al. Cystic dystrophy of the duodenal wall: Radiologic findings. *Radiology*. 1997;205(3):741–7. DOI: 10.1148/radiology.205.3.9393530
- Ponchon T., Napoleon B., Hedelius F., Bory R. Traitement endoscopique de la dystrophie kystique de la paroi duodenale. *Gastroenterol Clin Biol*. 1997;21:A63.
- Galloro G., Napolitano V., Magno L., Diamantis G., Nardone G., Bruno M., et al. Diagnosis and therapeutic management of cystic dystrophy of the duodenal wall in heterotopic pancreas. A case report and revision of the literature. *JOP*. 2008;9(6):725–32.

34. Егоров В.И., Козлов И.А., Яшина Н.И., Сорокина Е.А., Ванькович А.Н. Возможности панкреосохраняющих методов в хирургии кистозной формы дуоденальной дистрофии. *Современные технологии в медицине*. 2010;1–2:48–9. [Egorov V.I., Kozlov I.A., Yashina N.I., Sorokina E.A., Vankovich A.N. Possibilities of pancreas-preserving methods in surgery of the cystic form of duodenal dystrophy. *Modern Technologies in Medicine*. 2010;1–2:48–9 (In Russ.)].
35. Егоров В.И., Буткевич А.Ц., Сажин А.В., Яшина Н.И., Богданов С.Н., Лесин С.В. Резекции двенадцатиперстной кишки с сохранением поджелудочной железы и реплантацией общего желчного и панкреатического протоков при кистозной форме дуоденальной дистрофии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010;8:16–23. [Egorov V.I., Butkevich A.Ts., Sazhin A.V., Yashina N.I., Bogdanov S.N., Lesin S.V. Resection of the duodenum with preservation of the pancreas and replantation of the common bile and pancreatic ducts in cystic form of duodenal dystrophy. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2010;8:16–23 (In Russ.)].
36. Asakawa M., Sakamoto Y., Kajiwarra T., Nara S., Esaki M., Shimada K., et al. Simple segmental resection of the second portion of the duodenum for the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2008;393(4):605–9. DOI: 10.1007/s00423-007-0243-9
37. Pessaux P., Lada P., Etienne S., Tuech J.J., Lermite E., Brehant O., et al. Duodenopancreatectomy for cystic dystrophy in heterotopic pancreas of the duodenal wall. *Gastroenterol Clin Biol*. 2006;30(1):24–8. DOI: 10.1016/s0399-8320(06)73073-1

Information about the authors

Diana E. Okonskaya* — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of reconstructive surgery of the esophagus and stomach, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Contact information: cool_green_alien@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-4884>

Khachik H. Ayvazyan — Researcher at the Department of Surgical Methods of Treatment in Oncology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Contact information: ayvazyan@ixv.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Yuliia A. Stepanova — Dr. Sci. (Med.), Academic Secretary, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Contact information: stepanovua@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Alexey V. Zhao — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Surgery Clinic, JSC “European Medical Center”.

Contact information: alexeyzhao@gmail.com;
129090, Moscow, Shchepkina str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Elena A. Sokolova — Radiologist, Radiology and MRI Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Contact information: sokolik07@inbox.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5667-7833>

Сведения об авторах

Оконская Диана Евгеньевна* — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».

Контактная информация: cool_green_alien@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7460-4884>

Айвазян Хачик Акопович — научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».

Контактная информация: ayvazyan@ixv.ru;
117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Степанова Юлия Александровна — доктор медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».

Контактная информация: stepanovua@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5793-5160>

Чжао Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургической клиники АО «Европейский медицинский центр».

Контактная информация: alexeyzhao@gmail.com;
129090, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Соколова Елена Александровна — врач-рентгенолог отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».

Контактная информация: sokolik07@inbox.ru;
117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5667-7833>

Submitted: 02.08.2022 Accepted: 10.10.2023. Published: 28.04.2023
Поступила: 02.08.2022 Принята: 10.10.2023. Опубликовано: 28.04.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль (ПЭКома) поджелудочной железы с метастазами в печень: клиническое наблюдение и обзор литературы

Ю.А. Степанова^{1,*}, Х.А. Айвазян¹, Д.В. Калинин¹, О.И. Жаворонкова¹,
В.С. Широков¹, А.В. Чжао²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² АО «Европейский медицинский центр», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: представить клиническое наблюдение ПЭКомы поджелудочной железы (ПЖ) с метастазами в печень с акцентом на морфологические особенности, данные лучевых методов исследования и особенности тактики лечения, позволяющие практическим врачам составить представление об этой редкой опухоли, состоящей из «периваскулярных эпителиоидных клеток», а также данных литературы ПЭКом ПЖ, включающий 32 наблюдения.

Основные положения. Женщина 22 лет перенесла хирургическую операцию по поводу ПЭКомы головки ПЖ с инфильтрацией вирсунгова протока, общего желчного протока, стенки двенадцатиперстной кишки, очаговой инвазией кровеносных и лимфатических сосудов, инфильтрацией периневрального пространства. Синхронно были выявлены метастазы в обе доли печени, по поводу которых в течение 6 лет принимала Эверолимус под контролем лучевых методов исследования с коррекцией дозы и кратности приема. В НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского пациентке выполнена правосторонняя гемигепатэктомия и атипичная резекция II–III сегментов печени.

Заключение. Для определения более четких критериев диагностики и дифференциальной диагностики ПЭКом, выявления критериев злокачественности этих опухолей, выработки тактики лечения и дальнейшего динамического наблюдения необходим набор статистически значимой группы и проведение рандомизированных клинических исследований. ПЭКомы ПЖ встречаются крайне редко и чаще имеют доброкачественное течение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует наиболее злокачественную форму этой опухоли с локализацией в ПЖ и метастазами в печень.

Ключевые слова: периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль, поджелудочная железа, ПЭКома, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Степанова Ю.А., Айвазян Х.А., Калинин Д.В., Жаворонкова О.И., Широков В.С., Чжао А.В. Периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль (ПЭКома) поджелудочной железы с метастазами в печень: клиническое наблюдение и обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):105–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-105-119>

Pancreatic Perivascular Epithelial Cell Tumor (PEComa) with Liver Metastasis: a Case Report and Literature Review

Yulia A. Stepanova^{1,*}, Khachik A. Ayvazyan¹, Dmitry V. Kalinin¹, Olga I. Zhavoronkova¹, Vadim S. Shirokov¹, Alexey V. Zhao²

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

² JSC “European Medical Center”, Moscow, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of pancreatic PEComa with liver metastases with an emphasis on morphological features, radiology diagnostic methods and features of treatment tactics, allowing practitioners to get an idea about this rare mesenchymal tumors composed of “perivascular epithelioid cells”, and a review of literature data on pancreatic PEComa, including 32 author’s cases.

General statements. A 22-year-old woman who was surgically treated for pancreatic head PEComa with infiltration of the duct of Wirsung, common bile duct, duodenal wall, focal invasion into the blood and lymphatic vessels, and perineural space infiltration. Synchronously, metastases were detected in both liver lobes, for which she took Everoli-

mus for 6 years under the control of radiology methods with dose adjustment and frequency of administration. At the A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, the patient underwent right-sided hemihepatectomy and atypical resection of II–III liver segments.

Conclusion. To determine clearer criteria for the diagnosis and differential diagnosis of PEComa, to identify criteria for the malignancy of these tumors, to develop treatment tactics and further dynamic monitoring, a set of statistical data of significant group and randomized clinical trials are needed. Pancreatic PEComas in this group are extremely rare and often have a benign course. The presented clinical case demonstrates the most malignant form of this tumor with localization in the pancreas and liver metastases.

Keywords: perivascular epithelial cell tumor, pancreas, PEComa, diagnosis, treatment

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

For citation: Stepanova Yu.A., Ayvazyan Kh.A., Kalinin D.V., Zhavoronkova O.I., Shirokov V.S., Zhao A.V. Pancreatic Perivascular Epithelial Cell Tumor (PEComa) with Liver Metastasis: A Case Report and Literature Review. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):105–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-105-119>

Введение

В 2002 г. в Международной классификации опухолей костей и мягких тканей было выделено семейство мезенхимальных опухолей, обозначенных общим термином «ПЭКомы» (PEComas) [1]. Периваскулярные эпителиально-клеточные опухоли (ПЭКомы) относятся к категории мезенхимальных опухолей, состоящих из эпителиоидных или веретенообразных клеток, имеющих прозрачную или очагово-зернистую эозинофильную цитоплазму, в центре расположены круглые или овальные ядра и незаметные ядрышки [2]. Для ПЭКом типично расположение эпителиальных клеток ближе к сосудам; веретеновидные клетки, похожие на гладкие миоциты, как правило, определяются в отдалении от сосудов [3]. Строма опухоли может быть гиалинизирована. ПЭКомы экспрессируют как меланоцитарные (HMB-45, Melan-A, MiTF), так и мышечные маркеры (SMA, десмин, миозин), а также виментин, рецепторы к эстрогену и др. По уровню экспрессии маркеров ПЭКомы отличаются друг от друга. ПЭКомы с преобладанием веретенообразных клеток показывают высокую экспрессию мышечных маркеров и ограниченную экспрессию меланоцитарных маркеров. В обычных эпителиоидных клетках экспрессия маркеров носит противоположный характер [4].

В группу ПЭКом входят [5]:

- ангиолейомиолипома;
- светлоклеточная «сахарная» опухоль легкого (clear-cell «sugar» tumour, CCST);
- лимфангиолейомиома;
- светлоклеточная миомеланоцитарная опухоль круглой связки матки / серповидной связки печени;
- брюшно-тазовая саркома из периваскулярных эпителиоидных клеток (необычная светлоклеточная опухоль поджелудочной железы (ПЖ), прямой кишки, брюшины, матки, влагалища, бедра и сердца).

Образование чаще всего встречается спорадически, но возможно и сочетание с туберозным склерозом (tuberous sclerosis complex, TSC). Туберозный склероз является генетическим заболеванием, которое вызывает умственную отсталость, судороги

и развитие доброкачественных опухолей во многих органах [5, 6]. Считается, что около 10 % ПЭКом сочетаются с туберозным склерозом [7].

Впервые, по данным G. Martignoni et al., особые светлоклеточные опухолевые клетки описаны в работе K. Apitz в 1943 г. [2]. В исследовании F. Bonetti et al. была подчеркнута важная особенность — рост опухолевых клеток происходит вокруг тонкостенных ветвящихся сосудов [8]. Появился термин «периваскулярная эпителиоидная клетка» (perivascular epithelioid cell, PEC). Дальнейшие клинические исследования показали, что кроме классической локализации — легкие, почки и печень — опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток могут находиться в ПЖ. Первая публикация с описанием подобной опухоли, локализованной в ПЖ, была сделана G. Zamboni et al. в 1996 г. [9]. Авторы сформулировали положение о семействе мезенхимальных опухолей, состоящих из периваскулярных эпителиоидных клеток, и обозначили данную группу опухолей общим термином «ПЭКомы».

Тип клеток, из которых происходят эти опухоли, остается неизвестным. В норме периваскулярные эпителиоидные клетки отсутствуют; название относится к характеристикам опухоли при исследовании под микроскопом [5]. В ранних исследованиях предполагалось, что источником развития ПЭКом могут быть стенки сосудов [8] или специфические мышечные клетки [10, 11]. Современные достижения эмбриологии показали, что источником опухолевых клеток могут являться стволовые клетки нервного гребешка, способные дифференцироваться в процессе развития в мышечные и меланоцитарные клетки [12]. Исследования в этой области продолжаются.

Исходя из вышеописанных характеристик эпителиальных клеток, можно сказать, что для ПЭКом характерна периваскулярная локализация, часто с радиальным расположением клеток вокруг просвета сосуда [13]. ПЭКомы были обнаружены в матке, серповидной связке печени, желудочно-кишечном тракте, почках, ПЖ, костях таза, черепе, вульве, предстательной железе, мягких тканях бедра, общем желчном протоке и сердце. Считается,

что ПЭКомы могут локализоваться в любом органе, но наиболее часто встречаются в матке. По данным литературы, к концу 2007 г. было описано лишь 51 наблюдение ПЭКомы, 46 % из них находились в теле матки [3]. Окончательный диагноз ПЭКомы возможно поставить только после гистологического, а зачастую иммуногистохимического исследования.

Некоторые ПЭКомы имеют злокачественные признаки, в то время как другие могут быть с осторожностью обозначены как имеющие «неопределенный злокачественный потенциал». Установление злокачественного потенциала этих опухолей остается сложной задачей, хотя были предложены критерии [14]: размер > 5 см, инфильтративный рост, гиперклеточность, атипия высокой степени, высокий митотический индекс ($> 1/50$ HPF (поле зрения при большом увеличении)), инвазия в сосуды и некроз, а также другие находки, которые могут свидетельствовать о возможности злокачественного роста. При рассмотрении критериев все опухоли были разделены на три группы: доброкачественные, опухоли с неясным потенциалом роста и злокачественные. Опухоли, не имеющие ни одного фактора риска, являются доброкачественными; опухоли, имеющие один из признаков, относят к опухолям неясного прогноза; опухоли, имеющие два и более фактора, являются злокачественными [15]. J.S. Bleeker et al., проанализировав 234 случая ПЭКом, описанных в англоязычной литературе, пришли к заключению, что только размеры опухоли свыше 5 см и высокая митотическая активность ($1/50$ HPF) являлись достоверными факторами рецидивов после удаления опухоли [16]. Эти же авторы в продолжение своих исследований сообщают, что при наличии критериев злокачественности у 71 % больных развиваются метастазы или рецидив [17]. J.K. Schoolmeester et al. указывают на значение четырех и более факторов для определения злокачественного поражения [18].

В связи с крайне редкой встречаемостью ПЭКомы ПЖ считаем целесообразным представить собственное клиническое наблюдение пациентки с данной опухолью.

Клиническое наблюдение

Пациентка Т., 22 года. При поступлении жалоб не предъявляет.

Анамнез заболевания. В сентябре 2016 г. пациентка предъявляла жалобы на слабость и периодический дегтеобразный стул. При осмотре была отмечена бледность кожных покровов, при общем анализе крови — геморрагическая анемия. По данным гастроскопии выявлено кровотечение в верхнем гастроинтестинальном отделе.

При МСКТ в области головки ПЖ выявили гипervasкулярную солидную опухоль с четкими и ровными контурами, максимальным размером 5,4 см. Определялись увеличенные парапанкреатические лимфатические узлы размером до 4,5 см с измененной структурой. В обеих долях печени

были множественные гипervasкулярные метастазы: в сегментах левой доли — мелкие, наиболее крупные — в VI–VII сегментах печени.

Выполнена биопсия образования в головке ПЖ. По данным гистологического заключения: периваскулярная эпителиоидно-клеточная опухоль.

Пациентка обратилась в Университетскую медицинскую клинику Майнцского университета имени Иоганна Гутенберга (Германия). 23.11.2016 выполнена пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция (пПДР), диагностическая атипичная резекция IV сегмента печени.

Диагноз по данным гистологического исследования удаленного органокомплекса: первичная периваскулярная эпителиоидно-клеточная опухоль головки ПЖ с инфильтрацией вирсунгова протока, общего желчного протока, стенки двенадцатиперстной кишки, очаговой инвазией кровеносных и лимфатических сосудов, инфильтрация периневрального пространства, 9/20 положительных местно-регионарных метастазов в лимфатических узлах, метастазы в печени. Стадирование: pT3: при инфильтрации двенадцатиперстной кишки; pN1: 9/20 резецированных лимфатических узлов поражены; pM1: множественные метастазы в печени; резекционный статус первичной опухоли R0 при продолжающихся множественных метастазах в печени. Иммуногистохимическое исследование: опухолевые клетки обнаруживают четко выраженную ядерную позитивность TFE3; часть клеток с позитивностью экспрессии AMACR при негативности CK7, пан-цитокератина, виментина; небольшие скопления с позитивностью CD10; выраженная позитивность HBM45 и Е-кадгерина. Заключение: первичная периваскулярная эпителиоидно-клеточная опухоль (PEComa).

Онкоконсилиум от 20.12.16. ПЭКомы устойчиво резистентны как по отношению к традиционной лучевой терапии, так и по отношению к химиотерапии. В послеоперационном периоде показана таргетная терапия Эверолимусом (текущий уровень — 7,1 мкг/л, цель — 8–15 мкг/л). Пациентка принимает препарат по настоящее время.

Ежегодно выполняли КТ органов брюшной полости и грудной клетки. С 2021 г. отмечена стабилизация процесса в виде стойкого отсутствия роста метастазов печени. МРТ от 21.06.22: в обеих долях печени множественные гипervasкулярные метастазы. На фоне приема Эверолимуса отмечена минимальная регрессивная динамика в отношении размера метастазов, однако по-прежнему отмечается активная васкуляризация очагов как проявление витальной опухолевой ткани.

Пациентка госпитализирована в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского для планового оперативного лечения метастазов печени.

При осмотре. Общее состояние удовлетворительное. Сознание ясное, больная контактна, адекватна, ориентирована в месте, времени и собственной личности. Кожные покровы умеренно бледные, чистые. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет.

ЧДД — 16 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичны. ЧСС — 72 уд. в мин. АД — 120/70 мм рт. ст.

Семейный анамнез. Семейный анамнез отца неизвестен, со стороны матери известно о хромосомной аномалии (трисомия по X-хромосоме), у бабушки и прабабушки со стороны матери — рак шейки матки и тромбофлебит.

Лабораторные данные. Показатели биохимии крови, коагулограммы в пределах физиологической нормы. Общий анализ крови: СОЭ — 29 мм/ч, лейкоциты — $4,3 \times 10^9$ /л, гемоглобин — 108 г/л.

Описание данных МРТ, выполненной амбулаторно в другом учреждении. Следовое количество свободной жидкости в правом латеральном канале и по контуру печени. Осумкованной жидкости в брюшной полости не выявлено. Печень пропорционально увеличена в размере, правая доля краниокаудально — 17 см, стеатогепатоз умеренной степени выраженности (HFF 12 %). Накопление контрастного вещества неизменной паренхимой печени в экстрацеллюлярные фазы типичное, накопление и экскреция гепатоспецифического контрастного вещества печени в гепатобилиарную фазу обычные. В обеих долях печени определяются множественные очаги, в сегментах левой доли — мелкие, не более 4 мм, в VI–VII сегментах — два крупных, 77 мм (серия 9 срез 87), 65 мм (серия 9 срез 92), и множественные мелкие аналогичные очаги в сегментах правой доли (рис. 1). Данные очаги имеют повышенный МР-сигнал в T2-ВИ, сниженный — в T1-ВИ (крупные очаги в правой доле с гетерогенным МР-сигналом). При внутривенном контрастировании крупные очаги в правой доле (VI–VII сегменты) накапливают контрастное вещество преимущественно по периферии, в артериальную фазу исследования, область в центре очагов практически без накопления контрастного вещества (распад). Очаги меньших размеров гипervasкулярны, «вымывание» происходит в венозную фазу исследования. В гепатоспецифическую фазу сканирования все вторичные очаги без признаков накопления контрастного вещества. Субокклюзия задней секторальной ветви воротной вены, раннее артериовенозное шунтирование крови в VI–VII сегментах печени.

Желчный пузырь не визуализируется. Внутривенные желчевыводящие протоки не расширены.

В подпеченочном пространстве прослеживается петля тонкой кишки, несущая гепатоеюноанастомоз, общий печеночный проток диаметром 3 мм.

Состояние после пПДР, культя ПЖ толщиной до 18 мм, без явных очаговых изменений. Накопление контрастного вещества типичное. Панкреатический проток — 2 мм. Область панкреатоеюноанастомоза без особенностей.

Селезенка увеличена ($92 \times 60 \times 111$ мм), паренхима не изменена, мелкие добавочные дольки селезенки.

Стенки желудка, тонкой кишки, ободочная кишка без признаков очаговых/инфильтративных

изменений стенок, область гастроеюноанастомоза без особенностей.

Почки и надпочечники не изменены.

Контрастирование магистральных сосудов на уровне исследования гомогенное.

Лимфатические узлы на уровнях сканирования мелкие.

Кости на уровне исследования без явных изменений метастатического характера.

Заключение. Состояние после пПДР. Множественные билобарные гипervasкулярные метастазы в печени. Субокклюзия задней секторальной ветви воротной вены. Гепатомегалия. Стеатогепатоз умеренной степени выраженности. Спленомегалия.

Ультразвуковое исследование печени. Печень в размерах не увеличена: передне-задний размер правой доли — 133,7 мм, левой доли — 54,5 мм, контуры четкие ровные, структура паренхимы печени диффузно уплотнена. Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены.

В обеих долях печени определяются множественные очаговые образования. Наибольшие локализируются в VI–VII сегментах печени. Образование расположено подкапсульно, двухузловое солидное, с четкими, несколько бугристыми контурами, общими размерами $103,0 \times 74,2$ мм. Образование имеет неоднородную эхоплотность, отмечается некоторое снижение эхогенности к его периферии (рис. 2А). К нему прослеживается ход правой печеночной вены, а также сегментарных ветвей правой ветви воротной вены и собственной печеночной артерии, участвующих в его кровоснабжении (рис. 2Б). При дуплексном сканировании в структуре образования лоцируются артериальные и венозные сигналы, локализованные преимущественно у полюса, где прослеживаются питающие сосуды (рис. 2В).

Заключение. Состояние после пПДР по поводу периваскулярной эпителиоидно-клеточной опухоли от 2016 г. Учитывая данные анамнеза, метастазы ПЭКомы в обеих долях печени.

Гастродуоденоскопия. Луковица двенадцатиперстной кишки укорочена за счет ранее перенесенной операции. Дуоденоэнтероанастомоз расположен тотчас за привратником, осмотру недоступен. Приводящая петля тонкой кишки не визуализируется. Отводящая петля тонкой кишки осмотрена на расстоянии 30 см: просвет не деформирован, в нем — незначительное количество слизистого содержимого. Перистальтика активная, прослеживается по всем стенкам, слизистая оболочка тонкой кишки розовая, бархатистая.

Заключение. Состояние после пПДР по поводу ПЭКомы от 2016 г.

На основании данных обследования был поставлен диагноз: билобарные метастазы периваскулярной эпителиоидно-клеточной опухоли ПЖ.

Выполнено оперативное вмешательство: *правосторонняя гемигепатэктомия, атипичная резекция II–III сегментов печени.*

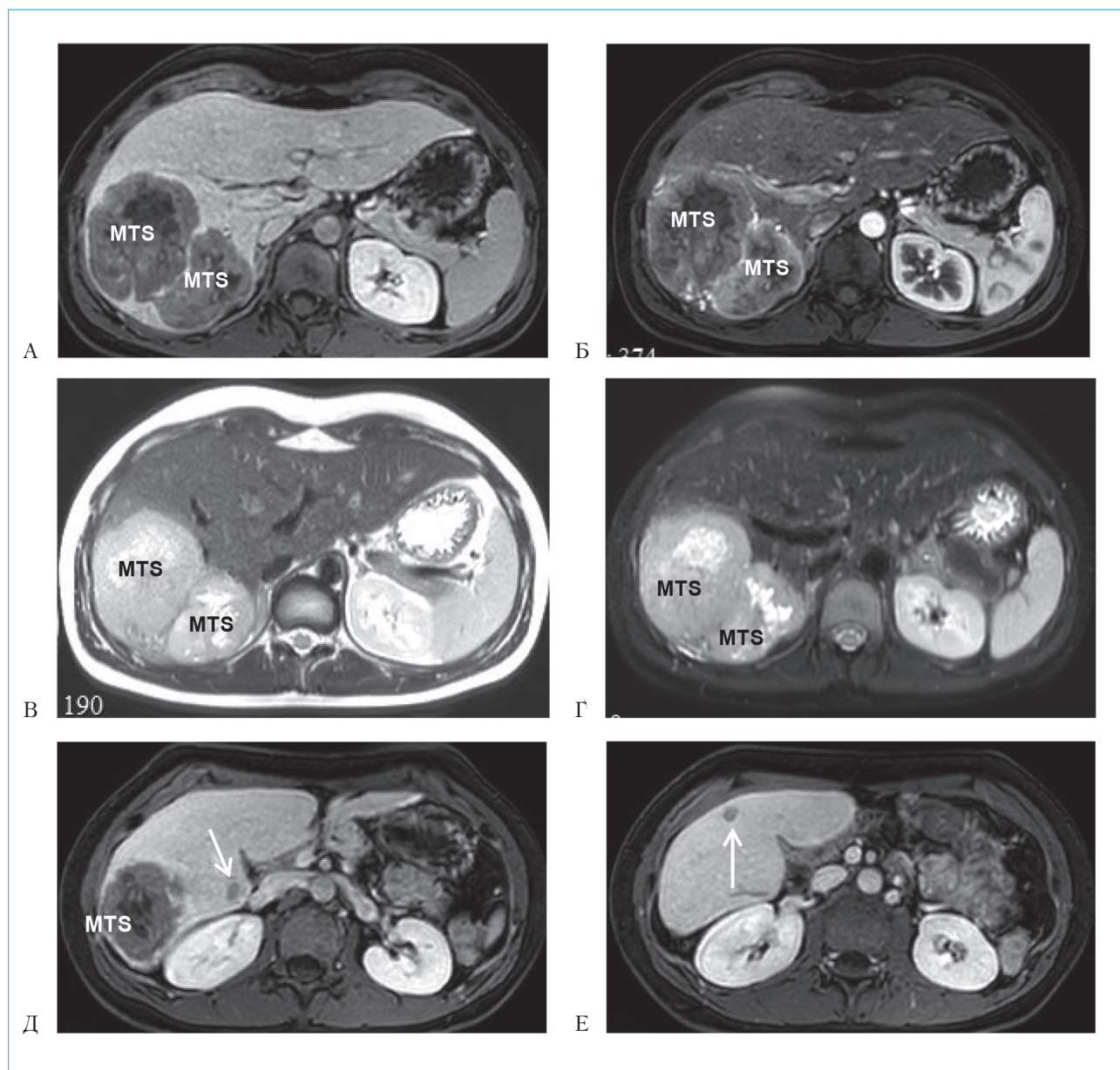


Рис. 1. МРТ-изображения метастазов в печени (MTS) — два крупных очага в VI–VII сегментах печени: А — T1-ВИ; Б — T1-ВИ с контрастным усилением; В — T2-ВИ; Г — T2-ВИ в режиме жироподавления; Д — крупный очаг VII и мелкий очаг VIII (указан стрелкой) сегментов печени, T1-ВИ; Е — мелкий очаг V сегмента печени (указан стрелкой), T1-ВИ

Fig. 1. MRI of liver metastases, two large foci in the VI–VII liver segments: А — T1-WI; Б — T1-WI with contrast enhancement; В — T2-WI; Г — T2-WI in fat suppression mode; Д — large focus of VII and small focus of VIII liver segments, T1-WI; Е — small focus of V liver segment, T1-WI

Описание операции. Доступ J-разрезом с иссечением части старого послеоперационного рубца, послойно вскрыта брюшная полость. Имеется умеренный спаечный процесс после предыдущей операции. Патологических изменений в желудке, ПЖ, селезенке, тонкой и толстой кишке не выявлено. Почки без особенностей. Парааортальные лимфоузлы не увеличены. Печень обычных размеров и окраски. В VI–VII сегментах печени имеются два плотных узла, сливающихся между собой,

размерами 4×3 и 5×5 см (рис. 3А). Также имеются мелкие очаги на границе II–III сегментов печени. Желчный пузырь удален ранее. Выполнено интраоперационное УЗИ. В VI–VII сегментах печени имеются очаговые образования солидной структуры, неоднородной эхоплотности (преимущественно повышенной эхогенности со снижением плотности к периферии). Также определяются множественные мелкие очаги в V и VIII сегментах печени.

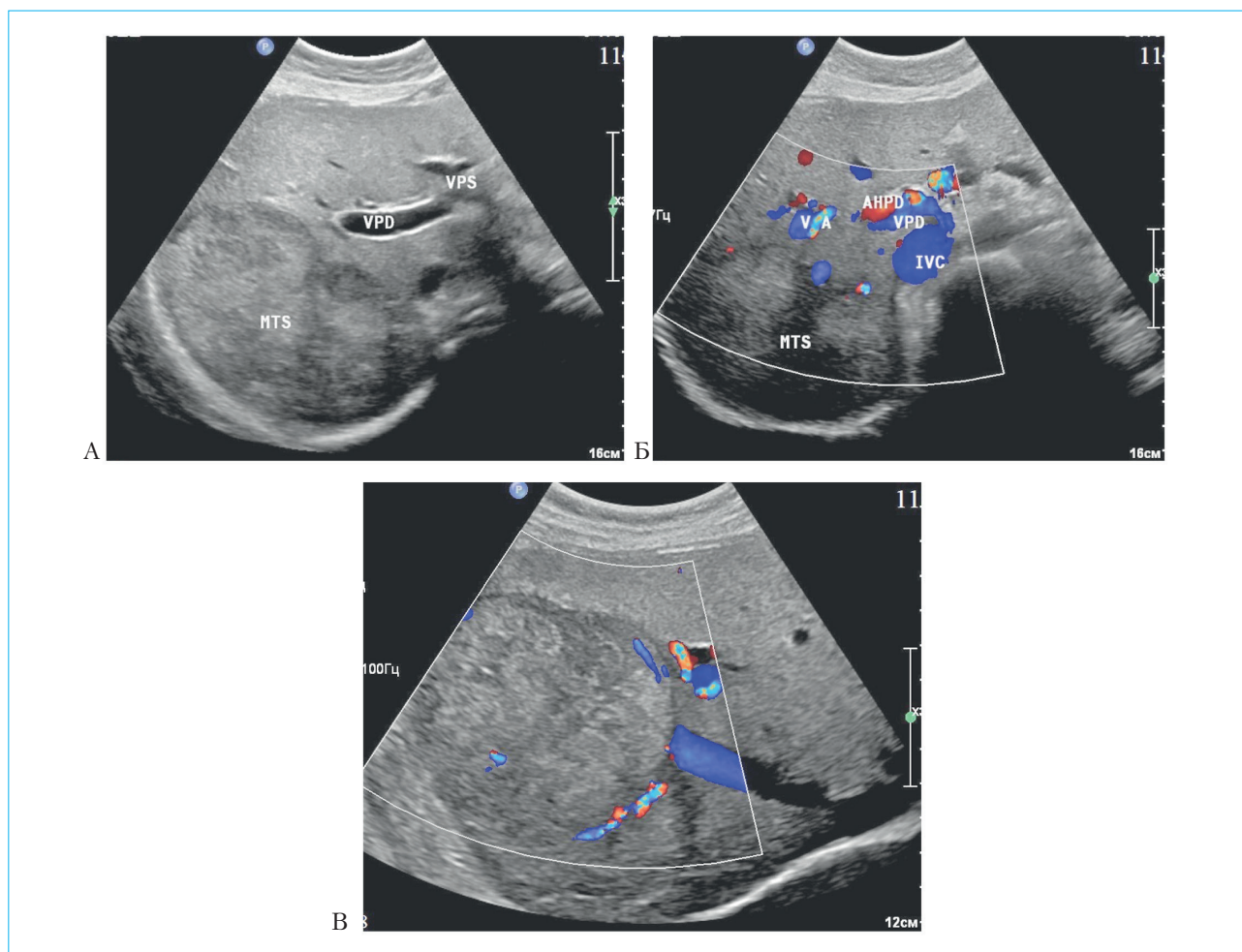


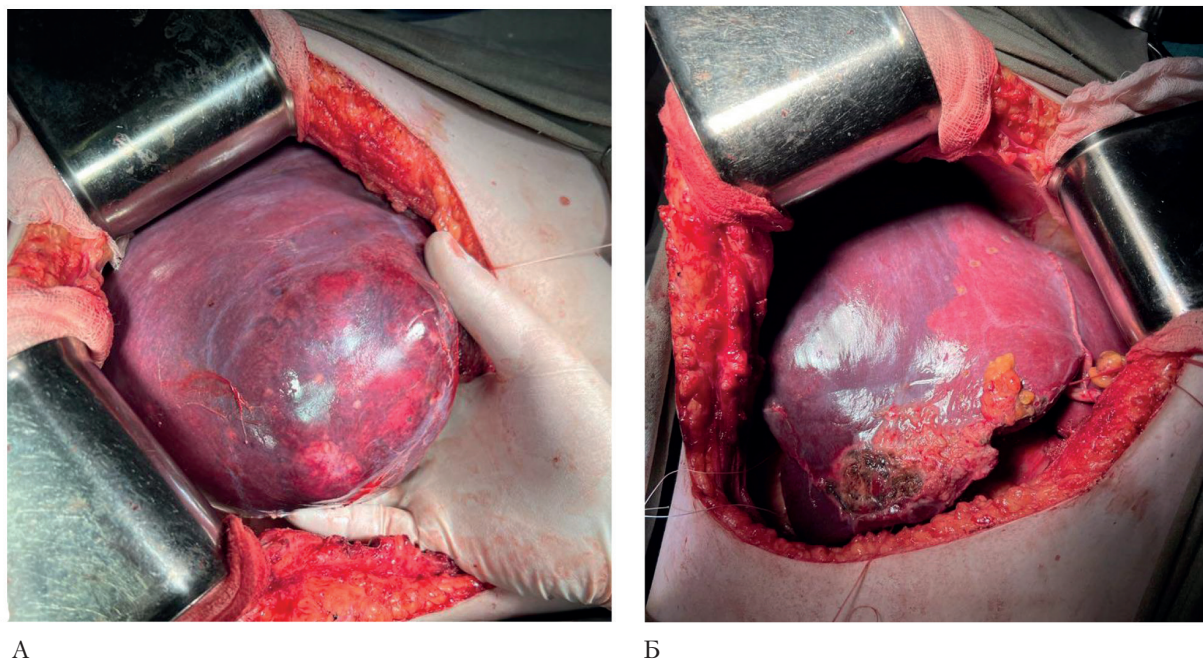
Рис. 2. УЗ-изображения метастаза (MTS) VI–VII сегментов печени: А — изображение в В-режиме; Б — в режиме цветового доплеровского картирования, определяются сегментарные вены и артерии (VA) от правой ветви воротной вены (VPD) и правой собственной печеночной артерии (AHPD), кровоснабжающие метастаз (IVC — нижняя полая вена); В — в режиме цветового доплеровского картирования, в структуре образования лоцируются артериальные и венозные сигналы, локализованные преимущественно у полюса, где прослеживаются питающие сосуды

Fig. 2. Ultrasound images of metastasis (MTS) of VI–VII liver segments: А — image in B-mode; Б — Color Doppler Imaging, segmental veins and arteries (VA) are determined from the right branch of the portal vein (VPD) and the right own hepatic artery (AHPD), supplying the metastasis (IVC — inferior vena cava); В — Color Doppler Imaging, arterial and venous signals are located in the lesion structure, localized mainly at the pole, where the feeding vessels are traced

Выполнена атипичная резекция II–III сегментов печени с метастатическими очагами. Проведено срочное гистологическое исследование: очаги опухоли, вероятнее всего принадлежащие метастазам периваскулярной эпителиоидно-клеточной опухоли. Ткань печени вне опухоли с крупнокапельной жировой дистрофией гепатоцитов.

С помощью УЗИ намечена проекция средней вены на поверхности печени. Правая печеночная артерия извита, от нее рано отходят правые сегментарные артерии. Выделены, перевязаны и пересечены правая передняя и задняя печеночные артерии, правая ветвь воротной вены, после чего появилась отчетливая демаркация между долями

печени (рис. 3Б). Выделены и перевязаны правые печеночные протоки. Мобилизована правая доля печени, при этом были перевязаны и пересечены 5 коротких печеночных вен. Выделена, пережата, пересечена и прошита обвивным проленом 4–0 правая печеночная вена. Отступя 5 мм кнаружи от линии демаркации (последняя полностью соответствовала намеченной под УЗИ границам средней печеночной вены), капсула печени надсечена электроножом, трубчатые структуры в плоскости резекции частично коагулированы, клипированы и лигированы. Выполнена правосторонняя гемигепатэктомия. Паренхиматозный гемостаз коагуляцией и прошиванием.



А

Б

Рис. 3. Вид в интраоперационном поле: А — метастазы в VI–VII сегментах печени; Б — разметка срединной печеночной вены и линией демаркации

Fig. 3. Intraoperative field view: А — metastases in the VI–VII liver segments; Б — marking of the median hepatic vein and a demarcation line

Гистологическое исследование. При микроскопическом исследовании узел опухоли печени построен из эпителиоидных выражено полиморфных клеток со светлой эозинофильной цитоплазмой и полиморфными гиперхромными ядрами, местами содержащими эозинофильные ядрышки (рис. 4А). Клетки опухоли формируют солидные и альвеолярные структуры (рис. 4Б), инфильтративно распространяясь на подлежащую ткань печени и обрастая желчные протоки. Имеются очаги некроза, занимающие до 50 % площади опухоли в срезе. Количество митозов, включая патологические — 5 на 10 репрезентативных полей зрения при увеличении 400 (рис. 4В). Окружающая ткань печени с сохранной гистоархитектоникой. Край резекции печени без элементов опухоли (рис. 4Г).

С целью дифференциальной диагностики выполнено **иммуногистохимическое исследование**. Клетки опухоли обнаруживают следующие реакции: HMB-45 (клон HMB-45, Cell Marque) — выраженную цитоплазматическую экспрессию (рис. 5А); S100 (polyclonal, DAKO) — слабую цитоплазматическую экспрессию; Ki67 (клон MIB-1, DAKO) — ядерную экспрессию в 15 %.

Клетки опухоли негативны к: Arginase-1 (клон SP156, Cell Marque) (рис. 5Б); PanCytokeratin (клон AE1/AE3, Cell Marque) (рис. 5В); CD34 (клон QBEnd/10, Cell Marque); Cytokeratin 19

(клон A53-B1/A2.26, Cell Marque); TFE3 (клон MRQ-37, Cell Marque).

Заключение. Принимая во внимание клинические данные, а также результаты гистологического и иммуногистохимического исследований — морфологическая картина метастаза злокачественной первично-сосудистой эпителиоидно-клеточной опухоли (ПЕКомы) в печень.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выявленные до операции гидроторакс справа и незначительное количество свободной жидкости в подпеченочном пространстве регрессировали самостоятельно. В отделении проводилась анальгетическая, симптоматическая терапия, перевязки послеоперационных ран с растворами антисептиков. В стабильном удовлетворительном состоянии пациентка выписалась на амбулаторное наблюдение на 14-е сутки после оперативного вмешательства.

При контрольном исследовании через месяц после оперативного вмешательства патологических изменений не выявлено.

Обсуждение

ПЭКомы, возникающие в ПЖ, встречаются крайне редко [2]. На настоящее время выявлены только 32 подобных случая [9, 14, 19–47].

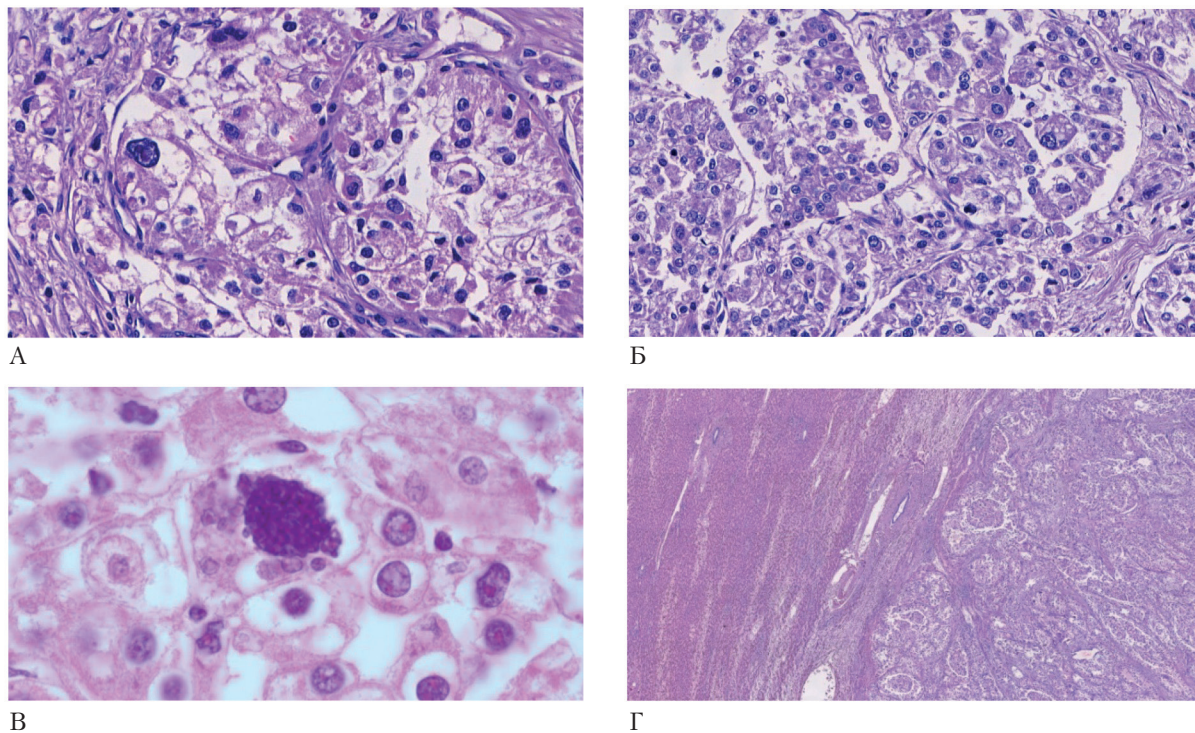


Рис. 4. Микропрепараты, окраска гематоксилин и эозин: А — клетки опухоли полиморфные с гранулярной эозинофильной цитоплазмой, частью со светлой цитоплазмой и гиперхромными полиморфными ядрами, местами содержащими эозинофильные ядрышки, клетки опухоли формируют альвеолярные структуры (увеличение 630); Б — опухоль построена из эпителиоидных клеток с обильной эозинофильной, местами гранулярной цитоплазмой, частью светлыми ядрами, формирующих альвеолярные структуры (увеличение 430); В — атипичный митоз и ядра, содержащие эозинофильные ядрышки (увеличение 1000); Г — узел опухоли с ровным краем без признаков наличия псевдокапсулы (увеличение 50)

Fig. 4. Micropreparations, stained with hematoxylin and eosin: A — polymorphic tumor cells with granular eosinophilic cytoplasm, part with light cytoplasm and hyperchromic polymorphic nuclei, sometimes containing eosinophilic nucleoli, tumor cells form alveolar structures (magnification 630); Б — the tumor is built from epithelioid cells with abundant eosinophilic, sometimes granular cytoplasm, partly with light nuclei, forming alveolar structures (magnification 430); В — atypical mitosis and nuclei containing eosinophilic nucleoli (magnification 1000); Г — tumor node with a smooth edge without signs of the presence of a pseudocapsule (magnification 50)

Все они описаны в виде клинических наблюдений. В публикации С. Geng et al. представлены также еще два подобных наблюдения в обзорной части [46], однако мы не смогли подтвердить данные источники. Более поздние по времени публикации представляют собой обзоры литературы, обобщающие данные по ПЭЖам, локализуемым в ПЖ [14, 39, 44]. В таблице 1 представлены сводные данные всех 32 клинических случаев, а также собственного наблюдения.

ПЭЖомы ПЖ могут возникать у пациентов любого возраста (возраст — от 17 до 74 лет, средний возраст — 48,3 года). Преимущественно их выявляют у женщин (78,8 %). Практически в половине случаев (54,5 %) пациенты предъявляли жалобы на боли в животе. Отсутствие жалоб отмечено у 18,1 % больных. Размер опухолей варьировал в пределах от 0,38 до 11,5 см. Следует

отметить, что размеры опухоли 0,38 см были выявлены в опухоли, локализованной в гетеротопической ПЖ [37]. Чаще всего опухоль локализовалась в головке ПЖ (16 пациентов, 48,5 %). Сочетание с туберозным склерозом выявлено в одном наблюдении (данные отсутствовали в 11 случаях). Большинство ПЭЖом ПЖ доброкачественные (90,6 %). Злокачественные ПЭЖомы выявили в трех случаях. В двух из них через 6 и 8 месяцев выявили метастазы в печень [25, 30]. В третьем (это наше собственное наблюдение) — метастазы в лимфатические узлы и в печень были выявлены синхронно с первичной опухолью. Некроз в ткани опухоли как один из признаков злокачественности выявлен в 4 наблюдениях. В двух из них при сроке наблюдения от 7 до 18 месяцев рецидива опухоли и/или отдаленных метастазов выявлено не было (50,0 %). В одном из них в отдаленном периоде

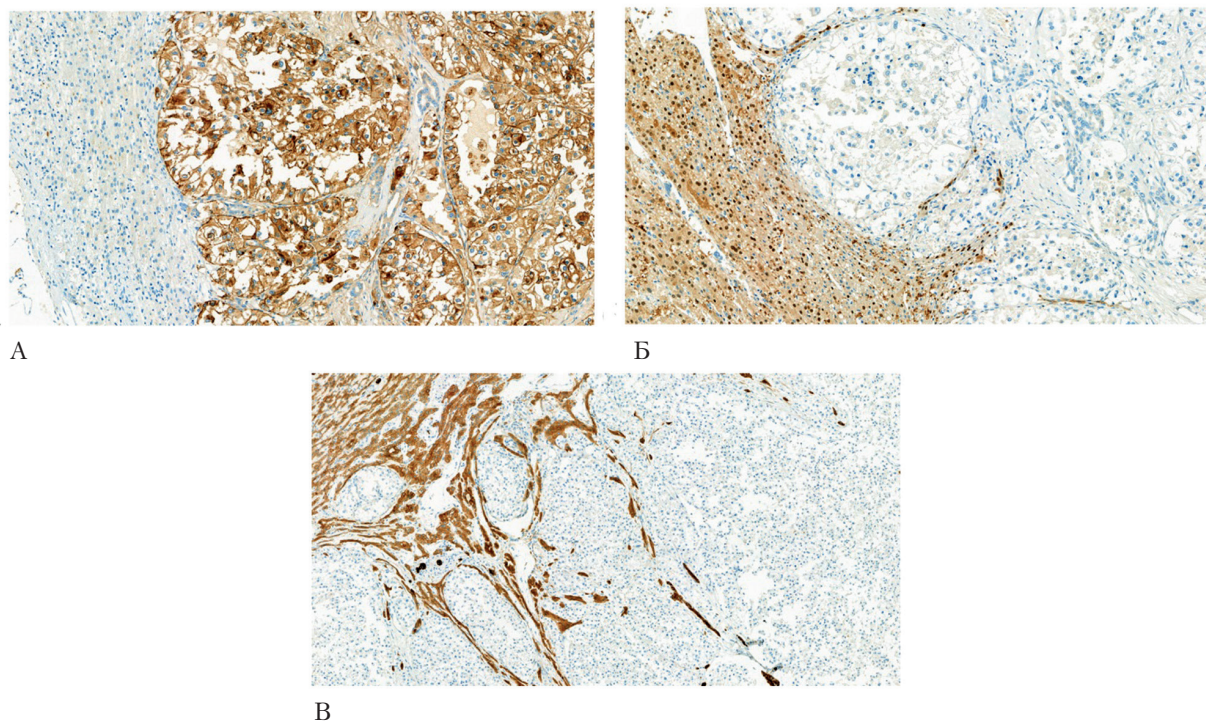


Рис. 5. Микропрепараты, DAB и гематоксилин: А — экспрессия маркера меланосом HMB-45 в клетках опухоли (увеличение 200); Б — экспрессия маркера гепатоцеллюлярной дифференцировки Arginase-1 в окружающей опухоль ткани печени (увеличение 200); В — экспрессия общего цитокератина в гепатоцитах и протоках ткани печени указывает на широкий фронт инвазии опухоли (увеличение 100)

Fig. 5. Micropreparations, DAB and hematoxylin: A — expression of the HMB-45 melanosome marker in tumor cells (magnification 200); Б — expression of the marker of hepatocellular differentiation Arginase-1 in the liver tissue surrounding the tumor (magnification 200); В — expression of total cytokeratin in hepatocytes and ducts of the liver tissue indicates a wide front of tumor invasion (magnification 100)

выявили метастазы в печень. В нашем собственном наблюдении в структуре синхронно выявленных метастазов в печень имелись очаги некроза, занимающие до 50 % площади опухоли в срезе. Количество митозов, включая патологические, в нашем случае было 5 на 10 репрезентативных полей зрения при увеличении 400. Представленные данные демонстрируют, что мы встретились с наиболее злокачественной формой этой опухоли.

Макроскопически солидный компонент ПЭКомы имеет серовато-белый цвет и хрупкую текстуру, кистозные включения содержат небольшое количество кровянистой жидкости. Опухоль имела четкую границу с окружающими тканями ПЖ [46].

При диагностике ПЭКом УЗИ чаще всего упоминается в качестве неспецифичного метода исследования. Однако, обобщая данные литературы и собственный опыт, можно сказать, что эти опухоли обычно визуализируются как эхоплотное образование, четко отграниченное от паренхимы органа, чаще всего с затуханием эхосигнала к периферии. Меньшие образования имеют более однородную структуру, в больших возможно

наличие участков пониженной эхоплотности в центре и/или кистозных включений. При дуплексном сканировании в структуре опухоли регистрируется кровоток с артериальным спектром [48, 49].

При МСКТ ПЭКома определяется в виде гетерогенного солидного гиподенсного образования рентгеновской плотности менее чем -20 HU ($-20...-120$ HU). При введении контрастного вещества образование гипervasкулярно, накопление контрастного вещества происходит в артериальную фазу исследования со сбросом его к отсроченной фазе, с гипervasкулярной капсулой [40, 46].

Несмотря на то что МРТ является методом, специфичным для дифференциации жировой ткани, в случае ПЭКом верификация не всегда очевидна. Эта ситуация обусловлена различным содержанием жировой ткани в различных типах ангиолипом (например, при миоматозном (мономорфном) типе — не более 10 %). На МР-томограммах ангиомиолипома представляется гиперинтенсивным образованием на T1-взвешенном изображении (ВИ) и гипоинтенсивным на T1-ВИ с подавлением жира, на T2-ВИ образование умеренно гиперинтенсивно.

Таблица 1. Сводные данные о ПЭКомах поджелудочной железы, представленные в литературе к настоящему времени [9, 14, 19–47]
 Table 1. Summary data on pancreatic PEComas presented in the literature to date [9, 14, 19–47]

№	Авторы Authors	Год Year	Наблю- дения Cases	Возраст Age	Пол м/ж Gender m/f	Симптомы Symptoms	Локализация Localization	Размеры, см Dimensions, cm	ТС TS	Д/З В/М	Некроз Necrosis	Срок наблюдения Observation period	Прогресси- рование процесса Process progression
1	Zamboni G., et al. [9]	1996	1	60	ж f	боль в животе abdominal pain	тело body	2	–	Д В	ОД ND	3	–
2	Heywood G., et al. [19]	2004	1	74	ж f	боль в животе abdominal pain	крючковидный отросток uncinate process	4,7	–	Д В	–	69	–
3	Ramuz O., et al. [20]	2005	1	31	ж f	боль в животе abdominal pain	тело body	1,5	–	Д В	–	9	–
4	Perigny M., et al. [21]	2008	1	46	ж f	диарея diarrhea	тело body	1,7	ОД ND	Д В	–	3	–
5	Hirabayashi K., et al. [22]	2009	1	47	ж f	боль в животе abdominal pain	головка head	1,7	–	Д В	–	12	–
6	Baez J.C., et al. [23]	2009	1	60	ж f	деформация живота в виде выпуклости в эпигастрии deformity of the abdomen in the form of a bulge in the epigastrium	тело body	3,5	–	Д В	–	7	–
7	Zemet R., et al. [24]	2011	1	49	м m	лихорадка, кашель, недо- могание fever, cough, malaise	головка head	4	–	Д В	–	10	–
8	Nagata S., et al. [25]	2011	1	52	м m	боль в животе abdominal pain	головка head	4	–	З М	ОД ND	37	метастазы в печень mts in the liver
9	Xie F.L., et al. [26]	2011	1	58	м m	боль в животе, диспепсия abdominal pain, dyspepsia	головка head	2,2	ОД ND	Д В	ОД ND	5	–
10	Finzi G., et al. [27]	2012	1	62	ж f	отсутствуют none	головка head	2,5	–	Д В	ОД ND	5	–
11	Al-Haddad M., et al. [28]	2013	1	38	ж f	боль в животе abdominal pain	крючковидный отросток uncinate process	1,8	ОД ND	Д В	ОД ND	ОД ND	–
12	Okuwaki K., et al. [29]	2013	1	43	ж f	боль в животе abdominal pain	тело и хвост body and tail	10	–	Д В	+	7	–
13	Mourra N., et al. [30]	2013	1	51	ж f	боль в животе, желтуха abdominal pain, jaundice	головка head	6	–	З М	+	8	метастазы в печень mts in the liver
14	Tummala P., et al. [31]	2013	1	ОД ND	ОД ND	ОД ND	головка и перешеек head and isthmus	ОД ND	ОД ND	Д В	ОД ND	ОД ND	ОД ND
15	Kim J.Y., et al. [32]	2014	1	31	ж f	отсутствуют none	хвост tail	3,3	ОД ND	Д В	ОД ND	63	–

16	Petrides C., et al. [33]	2015	1	17	ж f	мелена, анемия melena, anemia	голова head	4,2	ОД ND	Д B	ОД ND	18	—
17	Mizuuchi Y., et al. [34]	2015	1	61	ж f	боль в животе abdominal pain	тело body	7	—	Д B	—	144	—
18	Wei J., et al. [35]	2016	1	58	ж f	отсутствуют none	тело body	2	ОД ND	Д B	—	18	—
19	Jiang H., et al. [36]	2016	1	50	ж f	отсутствуют none	голова и кры- ловидный отросток head and uncinate process	2	—	Д B	ОД ND	14	—
20	Kiriyama Y., et al. [37]	2016	1	57	м m	боль в пояснице lower back pain	гетеротипическая heterotopic	0,38	ОД ND	Д B	ОД ND	56	—
21	Hartley C.P., et al. [38]	2016	1	31	ж f	боль в животе abdominal pain	хвост tail	6,5	+	Д B	—	ОД ND	—
22	Collins K., et al. [39]	2017	1	54	ж f	боль в животе abdominal pain	голова и тело head and body	2,6	ОД ND	Д B	—	27	—
23	Zizzo M., et al. [40]	2017	1	68	м m	боль в верх- ней половине живота pain in the upper abdomen	голова head	2,8	—	Д B	—	13	—
24	Zhang S., et al. [14]	2017	1	43	ж f	боль в животе abdominal pain	голова head	11,5	—	Д B	+	18	—
25	Sangiorgio V., et al. [41]	2019	2	47	ж f	ОД ND	перешеек isthmus	30	—	Д B	ОД ND	ОД ND	ОД ND
26				70	ж f	ОД ND	тело body	10	—	Д B	ОД ND	ОД ND	ОД ND
27	Gondran H., et al. [42]	2019	1	17	м m	потеря веса, астения, грип- подобный синдром weight loss, asthenia, flu-like syndrome	голова head	5,5	—	Д B	—	42	—
28	Uno K., et al. [43]	2019	1	49	ж f	отсутствуют none	хвост tail	4	—	Д B	—	12	—
29	Colón Rodríguez A., et al. [44]	2020	1	50	ж f	боль в животе, анемия abdominal pain, anemia	тело body	1,5	—	Д B	—	18	—
30	Ulrich J.D., et al. [45]	2020	1	49	ж f	боль в верх- ней половине живота pain in the upper abdomen	тело body	2,5	ОД ND	Д B	ОД ND	ОД ND	—
31	Geng C., et al. [46]	2021	1	40	ж f	отсутствуют none	тело и хвост body and tail	2,3	ОД ND	Д B	ОД ND	30	—
32	Wang X., Xue H. [47]	2022	1	62	м m	боль в животе abdominal pain	голова head	5	—	Д B	—	ОД ND	—
33	Собственное наблюдение Own case	2022	1	22	ж f	слабость, анемия weakness, anemia	голова head	5,4	—	*3 + метастазы в печень и лимфо- узлы	+	69	—

Примечание: ОД — отсутствие данных; ТС — туберозный склероз; Д — доброкачественное; 3 — злокачественное; * — одновременное выявление злокачественной ПЭЖ и метастазов печени.
Note: ND — no data; TS — tuberous sclerosis; B — benign; M — malignant; mts — metastases; * — simultaneous detection of malignant pancreatic PEComa and liver metastases.

Динамика накопления контрастного вещества при МР-исследовании аналогична таковой при КТ [40, 50].

Что касается метастазов ПЭКомы ПЖ, то, к сожалению, лучевая картина их неспецифична, аналогичные признаки будут также и при метастазах нейроэндокринной опухоли, и почечно-клеточного рака. В большинстве представленных в литературе клинических наблюдений делается акцент на морфологические, иммуногистохимические и генетические аспекты ПЭКом ПЖ. Учитывая редкость встречаемости злокачественных ПЭКом в ПЖ, отдельного акцента на метастазы и их признаки нами не встречено. В связи с этим считаем целесообразным в представленном клиническом наблюдении привести описание и иллюстрации ультразвуковых и магнитно-резонансных характеристик данных метастазов. Следует отметить, что метастазы ПЭКомы содержат крайне незначительное количество жира, и последовательность T2 в режиме жироподавления в данной ситуации не эффективна для дифференциальной диагностики.

Хирургическое лечение остается основным методом лечения больных с ПЭКомами различных локализаций. К сожалению, химиотерапия и лучевое лечение не показали каких-либо значительных результатов ни у взрослых, ни у детей. Также хирургическое лечение остается основным методом при лечении как рецидивов, так и метастазов [51–54]. Редкость данных опухолей затрудняет исследования по использованию новых препаратов и их режимов у больных ПЭКомами различных локализаций. Роль неоадьювантной терапии до сих пор остается неясной из-за малого количества наблюдений. Предпринимались попытки применения ингибиторов mTOR при лечении ПЭКом. Так, Н. Gondran et al. в 2019 г. описали случай ПЭКомы головки ПЖ у 17-летнего юноши, имевшего жалобы на потерю веса, астению и гриппоподобный синдром. Образование имело размер 55 мм и не сдавливало желчный и панкреатический протоки. В таком случае обычно пациенту выполняют ПДР. Но авторы решили, что это будет слишком калечащая операция при относительно доброкачественной опухоли (от биопсии отказались, так как результат

однократной биопсии может быть сомнительным). Пациенту в течение 42 месяцев проводили терапию Сиролимусом (ингибитор mTOR) в таблетированной форме, мониторируя состояние по данным лучевых методов обследования и корректируя дозу и кратность приема. Через 42 месяца МРТ показала уменьшение размеров опухоли и стабилизацию состояния. Авторы планируют в дальнейшем выполнить РЧА опухоли под УЗ-контролем [42]. В представленном выше клиническом наблюдении пациентка с метастазами в печень получала терапию Эверолимусом, что позволило несколько стабилизировать ее состояние в течение 6 лет.

Следует отметить, что в целом ПЭКомы имеют низкий злокачественный потенциал. Так, описано клиническое наблюдение пациента 49 лет с забрюшинной локализацией ПЭКомы размером 7,0 см, который жив в течение 4 лет после удаления опухоли при наличии метастазов в головном мозге и легких [55].

Заключение

Периваскулярная эпителиоидно-клеточная опухоль, также известная как ПЭКома (PEComa), представляет собой семейство мезенхимальных опухолей, состоящих из периваскулярных эпителиоидных клеток (PECs). Это редкие опухоли, которые могут возникать в любой части человеческого тела. PEComa представляет собой гетерогенную и обычно доброкачественную опухоль с благоприятным прогнозом. Злокачественные новообразования встречаются редко и часто проявляются местными рецидивами и отдаленными метастазами.

В литературе опубликованы сообщения только о 32 наблюдениях ПЭКом ПЖ. Собственное клиническое наблюдение демонстрирует, что мы встретились с наиболее злокачественной формой этой опухоли. Необходимы дальнейшие исследования на больших сериях, чтобы лучше понять биологические особенности ПЭКомы, иметь возможность разработать рекомендации по диагностике, лечению и последующему наблюдению, что сегодня кажется чрезвычайно сложным из-за редкости этой опухоли.

Литература / References

1. Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F. World health organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press, 2002.
2. Martignoni G., Pea M., Reghellin D., Zamboni G., Bonetti F. PEComas: The past, the present and the future. *Virchows Arch.* 2008;452(2):119–32. DOI: 10.1007/s00428-007-0509-1
3. Fang S.H., Zhou L.N., Jin M., Hu J.B. Perivascular epithelioid cell tumor of the liver: A report of two cases and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007;13(41):5537–9. DOI: 10.3748/wjg.v13.i41.5537
4. Conlon N., Soslow R.A., Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol.* 2015;68(6):418–26. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202945
5. Folpe A.L., Kwiatkowski D.J. Perivascular epithelioid cell neoplasms: Pathology and pathogenesis. *Human Pathology.* 2009;41(1):1–15. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.05.011
6. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1345–56. DOI: 10.1056/NEJMra055323
7. Bennett J.A., Braga A.C., Pinto A., Van de Vijver K., Cornejo K., Pesci A., et al. Uterine PEComas: A morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 32 tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(10):1370–83. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001119
8. Bonetti F., Pea M., Martignoni G., Zamboni G. PEC and sugar. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(3):307–8. DOI: 10.1097/0000478-199203000-00013

9. Zamboni G., Pea M., Martignoni G., Zancanaro C., Faccioli G., Gilioli E., et al. Clear cell "sugar" tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(6):722–30. DOI: 10.1097/0000478-199606000-00010
10. Bonetti F., Pea M., Martignoni G., Doglioni C., Zamboni G., Capelli P., et al. Clear cell ("sugar") tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma – the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). *Pathology*. 1994;26(3):230–6. DOI: 10.1080/00313029400169561
11. Fernandez-Flores A. Evidence on the neural crest origin of PEComas. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1):7–13.
12. Armah H.B., Parwani A.V. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):648–54. DOI: 10.5858/133.4.648
13. Давыденко П.И., Кармазановский Г.Г., Широков В.С., Паклина О.В., Вишневецкий В.А. Опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток: проблемы диагностики. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;7:4–12. [Davydenko P.I., Karmazanovsky G.G., Shirokov V.S., Paklina O.V., Vishnevsky V.A. Tumors from perivascular epithelioid cells: Diagnostic problems. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2013;7:4–12 (In Russ.)].
14. Zhang S., Chen F., Huang X., Jiang Q., Zhao Y., Chen Y., et al. Perivascular epithelial cell tumor (PEComa) of the pancreas: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e7050. DOI: 10.1097/MD.00000000000007050
15. Нецушкина И.В. Пекомы. *Онкопедиатрия*. 2016;3(4):267–76. [Nechushkina I.V. Pekoma. *Onkopediatria*. 2016;3(4):267–76 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1630
16. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. "Malignant" perivascular epithelioid cell neoplasm: Risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma*. 2012;2012:541626. DOI: 10.1155/2012/541626
17. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *Rare Tumors*. 2012;4(1):e14. DOI: 10.4081/rt.2012.e14
18. Schoolmeester J.K., Howitt B.E., Hirsch M.S., Dal Cin P., Quade B.J., Nucci M.R. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: Clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(2):176–88. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000133
19. Heywood G., Smyrk T.C., Donohue J.H. Primary angiomyolipoma of the pancreas. *Pancreas*. 2004;28(4):443–5. DOI: 10.1097/00006676-200405000-00014
20. Ramuz O., Lelong B., Giovannini M., Delperio J.R., Rochaix P., Xerri L., et al. "Sugar" tumor of the pancreas: A rare entity that is diagnosable on preoperative fine-needle biopsies. *Virchows Arch*. 2005;446(5):555–9. DOI: 10.1007/s00428-005-1216-4
21. Périgny M., Larochelle O., Hammel P., Sauvanet A., Dorkmak S., Belghiti J., et al. Pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *Ann Pathol*. 2008;28(2):138–42 (In French). DOI: 10.1016/j.annpat.2007.11.005
22. Hirabayashi K., Nakamura N., Kajiwara H., Hori S., Kawaguchi Y., Yamashita T., et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas: Immunoelectron microscopy and review of the literature. *Pathol Int*. 2009;59(9):650–5. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02421.x
23. Baez J.C., Landry J.M., Saltzman J.R., Qian X., Zinner M.J., Mortelé K.J. Pancreatic PEComa (sugar tumor): MDCT and EUS features. *JOP*. 2009;10(6):679–82.
24. Zemet R., Mazeh H., Neuman T., Freund H.R., Eid A. Asymptomatic pancreatic perivascular epithelial cell tumor (PEComa) in a male patient: Report and literature review. *JOP*. 2011;12(1):55–8.
25. Nagata S., Yuki M., Tomoeda M., Kubo C., Yoshizawa H., Kitamura M., et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) originating from the pancreas and metastasizing to the liver. *Pancreas*. 2011;40(7):1155–7. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221fc0e
26. Xie F.L., Song Y.N., Qu L.J., Yu Y.H., Zheng Z.Y. Clinicopathologic features of perivascular epithelioid cell tumor of the pancreas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*. 2011;19:964e8.
27. Finzi G., Micello D., Wizemann G., Sessa F., Capella C. Pancreatic PEComa: A case report with ultrastructural localization of HMB-45 within melanosomes. *Ultrastruct Pathol*. 2012;36(2):124–9. DOI: 10.3109/01913123.2011.642463
28. Al-Haddad M., Cramer H.M., Muram T., Wang X., Pitt H.A. Perivascular epithelioid cell tumor: An unusual pancreatic mass diagnosed by EUS-FNA. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(1):165. DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.011
29. Okuwaki K., Kida M., Masutani H., Yamauchi H., Katagiri H., Mikami T., et al. A resected perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas diagnosed using endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Intern Med*. 2013;52(18):2061–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0746
30. Mourra N., Lazure T., Colas C., Arrive L., de Gramont A. Perivascular epithelioid cell tumor: The first malignant case report in the pancreas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21(3):e1–4. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3182392bb6
31. Tummala P., Rao S., Agarwal B. Differential diagnosis of focal non-cystic pancreatic lesions with and without proximal dilation of pancreatic duct noted on CT scan. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4(11):e42. DOI: 10.1038/ctg.2013.15
32. Kim J.Y., Song J.S., Park H., Byun J.H., Song K.B., Kim K.P., et al. Primary mesenchymal tumors of the pancreas: Single-center experience over 16 years. *Pancreas*. 2014;43(6):959–68. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000130
33. Petrides C., Neofytou K., Khan A.Z. Pancreatic perivascular epithelioid cell tumour presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:431215. DOI: 10.1155/2015/431215
34. Mizuuchi Y., Nishihara K., Hayashi A., Tamiya S., Toyoshima S., Oda Y., et al. Perivascular epithelial cell tumor (PEComa) of the pancreas: A case report and review of previous literatures. *Surg Case Rep*. 2016;2(1):59. DOI: 10.1186/s40792-016-0186-x
35. Wei J., Liu X., Fu Y., Gao W., Jiang K., Zhang Z., et al. Primary perivascular epithelioid cell tumor of the pancreas: A case report. *Pancreatol*. 2016;16:S30. DOI: 10.1016/J.PAN.2015.12.094
36. Jiang H., Tan N., Huang X.Y., Zhang M.H., Xu J.J., Zheng K.L., et al. Pancreatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report with clinicopathologic features and a literature review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(13):3693–700. DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3693
37. Kiriya Y., Tsukamoto T., Mizoguchi Y., Ishihara S., Horiguchi A., Tokoro T., et al. Intrahepatic peribiliary perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) associated with heterotopic pancreas: A case report. *Diagn Pathol*. 2016;11(1):81. DOI: 10.1186/s13000-016-0528-9
38. Hartley C.P., Kwiatkowski D.J., Hamieh L., Lefkerts J.A., Smith K.D., Lisovsky M. Pancreatic PEComa is a novel member of the family of tuberous sclerosis complex-associated tumors: Case report and review of the literature. *Virchows Arch*. 2016;469(6):707–10. DOI: 10.1007/s00428-016-2032-8
39. Collins K., Buckley T., Anderson K., Karasik M., Ligato S. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of pancreas diagnosed preoperatively by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: A case report and review of literature. *Diagn Cytopathol*. 2017;45(1):59–65. DOI: 10.1002/dc.23599
40. Zizzo M., Castro Ruiz C., Ugoletti L., Bonacini S., Giunta A., Valli R., et al. Primary pancreatic PEComa: Is surgery always the best choice? *JOP*. 2017;18(1):241–3.
41. Sangiorgio V., Daniele L., Gallo T., Rocca R., Fava C., Campisi P., et al. Ultrasound-guided fine needle aspira-

- tion cytology in the diagnosis of hepatic and pancreatic perivascular epithelioid cell tumors: A case series. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(4):315–9. DOI: 10.1002/dc.24111
42. Gondran H., Thebaud E., Moreau A., Le Rhun M., Toucheffeu Y., Regenet N., et al. First pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) treated by mTOR inhibitor. *Pancreatol.* 2019;19(4):566–8. DOI: 10.1016/j.pan.2019.05.459
 43. Uno K., Shimizu S., Hayashi K., Yamada T., Kusakabe A., Kanie H., et al. Perivascular epithelial cell tumor of the pancreas diagnosed preoperatively by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Intern Med.* 2019;58(17):2515–21. DOI: 10.2169/internalmedicine.2265-18
 44. Colón Rodríguez A., Calleja Kempin J., Quirós Higuera E., Ramón Botella E., Castillo J. Pancreatic perivascular epithelial cell tumour (PEComa). Case report and literature review. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(5):257–9. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.11.012
 45. Ulrich J.D., Specht K., Schlitter A.M., Ceyhan G.O., Quante M., Schmid R.M., et al. A rare case of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasound. *Endosc Int Open.* 2020;8(1):E25–8. DOI: 10.1055/a-1038-3852
 46. Geng C., Cao Z., Bacacao B., Cao Z. Perivascular epithelioid cell tumor of the pancreas: Case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2021;14(5):653–61.
 47. Wang X., Xue H., Chang X., Jin Z. Gastrointestinal: Epithelioid angiomylipoma of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(5):781. DOI: 10.1111/jgh.15739
 48. Jiang T.A., Zhao Q.Y., Chen M.Y., Wang L.J., Ao J.Y. Diagnostic analysis of hepatic angiomylipoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(1):152–5.
 49. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И., Журенкова Т.В., Косова И.А., Паклина О.В. и др. Ангиомиолипома (ПЕКОма) печени: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинская визуализация.* 2011;6:30–7. [Stepanova Yu.A., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I., Zhurenkova T.V., Kosova I.A., Paklina O.V., et al. Angiomylipoma (PEComa) of the liver: A review of the literature and clinical case. *Medical Visualization.* 2011;6:30–7 (In Russ.)].
 50. Tan Y., Zhang H., Xiao E.H. Perivascular epithelioid cell tumour: Dynamic CT, MRI and clinicopathological characteristics – analysis of 32 cases and review of the literature. *Clin Radiol.* 2013;68(6):555–61. DOI: 10.1016/j.crad.2012.10.021
 51. Zekry N., Rettenmaier M.A., Abaid L.N., John C.R., Micha J.P., Brown J.V. 3rd, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms: A systematic review of prognostic factors. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(5):527–32. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.04.017
 52. de León D.C., Pérez-Montiel D., Bandera A., Villegas C., Gonzalez-Conde E., Vilchis J.C. Perivascular epithelioid cell tumor of abdominal origin. *Ann Diagn Pathol.* 2010;14(3):173–7. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2010.02.007
 53. Peng J., Yu B., Wang J., Hong X., Xu Y., Cai S. An unresectable malignant perivascular epithelioid cell tumor resistant to multiple combined chemotherapies: A unique case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(4):e136–8. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181b8700b
 54. Wu J.H., Zhou J.L., Cui Y., Jing Q.P., Shang L., Zhang J.Z. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the retroperitoneum. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(10):2251–6.
 55. Weinreb I., Howarth D., Latta E., Ghazarian D., Chetty R. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): Four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. *Virchows Arch.* 2007;450(4):463–70. DOI: 10.1007/s00428-007-0378-7

Сведения об авторах

Степанова Юлия Александровна* — доктор медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: stepanovua@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Айвазян Хачик Акопович — научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ayvazyanxachik@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Калинин Дмитрий Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kalinin@ixv.ru; 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Жаворонкова Ольга Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: zhavoronkovaol@yandex.ru; 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Information about the authors

Yuliia A. Stepanova* — Dr. Sci. (Med.), Academic Secretary, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Contact information: stepanovua@mail.ru; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Khachik H. Ayvazyan — Researcher at the Department of Surgical Methods of Treatment in Oncology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Contact information: ayvazyanxachik@mail.ru; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Dmitry V. Kalinin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathological Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Contact information: kalinin@ixv.ru; 115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Olga I. Zhavoronkova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Ultrasound Diagnostics, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Contact information: zhavoronkovaol@yandex.ru; 115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>

Широков Вадим Сергеевич — врач-рентгенолог отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vadimshirokov@yandex.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>

Чжао Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургической клиники АО «Европейский медицинский центр».

Контактная информация: alexeyzhao@gmail.com;
129090, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Vadim S. Shirokov — Radiologist, Department of Radiology and Magnetic Resonance Research, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

Contact information: vadimshirokov@yandex.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>

Alexey V. Zhao — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Surgery Clinic, JSC “European Medical Center”.

Contact information: alexeyzhao@gmail.com;
129090, Moscow, Shchepkina str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Поступила: 31.08.2022 Принята: 17.10.2022 Опубликована: 28.04.2023
Submitted: 31.08.2022 Accepted: 17.10.2022 Published: 28.04.2023



Pancreatic Perivascular Epithelial Cell Tumor (PEComa) with Liver Metastasis: a Case Report and Literature Review

Yulia A. Stepanova^{1,*}, Khachik A. Ayvazyan¹, Dmitry V. Kalinin¹, Olga I. Zhavoronkova¹, Vadim S. Shirokov¹, Alexey V. Zhao²

¹ A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

² JSC "European Medical Center", Moscow, Russian Federation

Aim: to present a clinical case of pancreatic PEComa with liver metastases with an emphasis on morphological features, radiology diagnostic methods and features of treatment tactics, allowing practitioners to get an idea about this rare mesenchymal tumors composed of "perivascular epithelioid cells", and a review of literature data on pancreatic PEComa, including 32 author's cases.

General statements. A 22-year-old woman who was surgically treated for pancreatic head PEComa with infiltration of the duct of Wirsung, common bile duct, duodenal wall, focal invasion into the blood and lymphatic vessels, and perineural space infiltration. Synchronously, metastases were detected in both liver lobes, for which she took Everolimus for 6 years under the control of radiology methods with dose adjustment and frequency of administration. At the A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, the patient underwent right-sided hemihepatectomy and atypical resection of II–III liver segments.

Conclusion. To determine clearer criteria for the diagnosis and differential diagnosis of PEComa, to identify criteria for the malignancy of these tumors, to develop treatment tactics and further dynamic monitoring, a set of statistical data of significant group and randomized clinical trials are needed. Pancreatic PEComas in this group are extremely rare and often have a benign course. The presented clinical case demonstrates the most malignant form of this tumor with localization in the pancreas and liver metastases.

Keywords: perivascular epithelial cell tumor, pancreas, PEComa, diagnosis, treatment

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

For citation: Stepanova Yu.A., Ayvazyan Kh.A., Kalinin D.V., Zhavoronkova O.I., Shirokov V.S., Zhao A.V. Pancreatic Perivascular Epithelial Cell Tumor (PEComa) with Liver Metastasis: A Case Report and Literature Review. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(2):105–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-105-119>

Периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль (ПЭКома) поджелудочной железы с метастазами в печень: клиническое наблюдение и обзор литературы

Ю.А. Степанова^{1,*}, Х.А. Айвазян¹, Д.В. Калинин¹, О.И. Жаворонкова¹, В.С. Широков¹, А.В. Чжао²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² АО «Европейский медицинский центр», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: представить клиническое наблюдение ПЭКомы поджелудочной железы (ПЖ) с метастазами в печень с акцентом на морфологические особенности, данные лучевых методов исследования и особенности тактики лечения, позволяющие практикующим врачам составить представление об этой редкой опухоли, состоящей из «периваскулярных эпителиоидных клеток», а также данных литературы ПЭКом ПЖ, включающий 32 наблюдения.

Основные положения. Женщина 22 лет перенесла хирургическую операцию по поводу ПЭКомы головки ПЖ с инфильтрацией вирсунгова протока, общего желчного протока, стенки двенадцатиперстной кишки, очаговой инвазией кровеносных и лимфатических сосудов, инфильтрацией периневрального пространства. Синхронно были выявлены метастазы в обе доли печени, по поводу которых в течение 6 лет принимала Эверолимус под контролем лучевых методов исследования с коррекцией дозы и кратности приема. В НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского пациентке выполнена правосторонняя гемигепатэктомия и атипичная резекция II–III сегментов печени.

Заключение. Для определения более четких критериев диагностики и дифференциальной диагностики ПЭКом, выявления критериев злокачественности этих опухолей, выработки тактики лечения и дальнейшего динамического наблюдения необходим набор статистически значимой группы и проведение рандомизиро-

ванных клинических исследований. ПЭКомы ПЖ встречаются крайне редко и чаще имеют доброкачественное течение. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует наиболее злокачественную форму этой опухоли с локализацией в ПЖ и метастазами в печень.

Ключевые слова: периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль, поджелудочная железа, ПЭКома, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Степанова Ю.А., Айвазян Х.А., Калинин Д.В., Жаворонкова О.И., Широков В.С., Чжао А.В. Периваскулярная эпителиально-клеточная опухоль (ПЭКома) поджелудочной железы с метастазами в печень: клиническое наблюдение и обзор литературы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(2):105–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-2-105-119>

Introduction

The International Classification of Bone and Soft Tissue Tumors identified a family of mesenchymal tumors, designated by the general term PEComas in 2002 [1]. Perivascular epithelial cell tumors (PEComs) belong to the category of mesenchymal tumors consisting of epithelioid or spindle-shaped cells with a transparent or focal-granular eosinophilic cytoplasm, with round or oval nuclei and inconspicuous nucleoli in the center [2]. The location of epithelial cells is typical closer to the vessels for PEComa; spindle-shaped cells, similar to smooth myocytes, as a rule, are determined at a distance from the vessels [3]. The tumor stroma may be hyalinized. PEComs express both melanocytic (HMB-45, Melan-A, MiTF) and muscle markers (SMA, desmin, myosin), as well as vimentin, estrogen receptors, etc. PEComs differ in the level of marker expression. Spindle cell-dominated PEComas show high expression of muscle markers and limited expression of melanocytic markers. In ordinary epithelioid cells, the expression of markers is opposite [4].

The PEComas group includes [5]:

- angioliomyolipomas;
- clear-cell “sugar” tumor (CCST) of the lung;
- lymphangioliomyoma;
- clear-cell myomelanocytic tumor of the uterus round ligament / liver falciform ligament;
- abdominopelvic sarcoma of perivascular epithelioid cells (unusual clear-cell tumor of the pancreas, rectum, peritoneum, uterus, vagina, thigh and heart).

The lesion most often occurs sporadically, but may also be associated with tuberous sclerosis (tuberous sclerosis complex, TSC). Tuberous sclerosis is a genetic disease that causes mental retardation, seizures, and the development of benign tumors in many organs [5, 6]. It is believed that about 10 % of PEComss are associated with tuberous sclerosis [7].

For the first time, according to G. Martignoni et al., special clear cell tumor cells were described in the work of K. Apitz in 1943 [2]. In a study by

F. Bonetti et al. an important feature was emphasized — the growth of tumor cells occurs around thin-walled branching vessels [8]. The term “perivascular epithelioid cell” (PEC) has appeared. Further clinical studies have shown that in addition to the classical localization — lungs, kidneys and liver — tumors from perivascular epithelioid cells can be located in the pancreas. The first publication describing such a tumor localized in the pancreas was made by G. Zamboni et al. in 1996 [9]. The authors formulated a position on the family of mesenchymal tumors consisting of perivascular epithelioid cells and designated this group of tumors under the general term “PEComas”.

The type of cells from which these tumors originate remains unknown. Normally, perivascular epithelioid cells are absent; the name refers to the characteristics of the tumor when examined under a microscope [5]. Early studies suggested that vascular walls [8] or specific muscle cells [10, 11] could be the source of PEComa development. Modern advances in embryology have shown that neural crest stem cells, capable of differentiating into muscle and melanocytic cells during development, can be a source of tumor cells [12]. Research in this area is ongoing.

Based on the characteristics of epithelial cells described above, PEComa is characterized by perivascular localization, often with a radial arrangement of cells around the lumen of the vessel [13]. PEComas have been found in the uterus, liver falciform ligament, gastrointestinal tract, kidneys, pancreas, pelvis, skull, vulva, prostate, thigh soft tissues, common bile duct, and heart. It is believed that PEComas can be localized in any organ but are most often found in the uterus. According to the literature, by the end of 2007, only 51 cases of PEComas had been described, 46 % of them were in the uterus body [3]. The final diagnosis of PEComa can only be made after a histological and often immunohistochemical study.

Some PEComas have malignant features, while others may be cautiously labeled as having “undetermined malignant potential”. Establishing the malignant potential of these tumors remains

challenging, although criteria have been proposed [14]: size > 5 cm, infiltrative growth, hypercellularity, high-grade atypia, high mitotic index (> 1/50 HPF), invasion into vascularity and necrosis, as well as other findings that may indicate the possibility of malignant growth. When considering the criteria, all tumors were divided into three groups: benign, tumors with an unclear growth potential, and malignant. Tumors that do not have any risk factor are benign; tumors with one of these features are classified as tumors of unclear prognosis; tumors with two or more factors are malignant [15]. J.S. Bleeker et al. after analyzing 234 cases of PEComas described in the English-language literature, concluded that only tumor sizes over 5 cm and high mitotic activity (1/50 HPF) were significant recurrence factors after tumor removal [16]. The same authors, in continuation of their studies, report that in the presence of criteria for malignancy, 71 % of patients develop metastases or recurrence [17]. J.K. Schoolmeister et al. indicate the importance of four or more factors for determining a malignant lesion [18].

Due to the extremely rare occurrence of pancreatic PEComa, we consider it appropriate to present our own clinical case of a patient with this tumor.

Clinical case

Patient T., 22-years-old woman.

Upon admission to the clinic, the patient does have any complains.

Anamnesis. In September 2016, the patient complained of weakness and occasional tarry stools. On examination, pallor of the skin was noted, general blood test showed hemorrhagic anemia. Gastroscopy revealed bleeding in the upper gastrointestinal region.

Pancreatic head region MSCT revealed a hypervascular solid tumor with clear and even contours, with a maximum size of 5.4 cm. Enlarged parapancreatic lymph nodes up to 4.5 cm in size with an altered structure were determined. There were multiple hypervascular metastases in both lobes of the liver: small — in left lobe segments, the largest — in segments VI–VII of the liver.

The biopsy of pancreatic head lesion was performed. According to the histology: perivascular epithelioid cell tumor.

The patient applied to the University Medical Clinic of the Johannes Gutenberg University of Mainz (Germany). On November 23, 2016, a **pylorus-preserving pancreaticoduodenal resection (pPDR) and diagnostic atypical resection of the liver IV segment were performed.**

Diagnosis according to histological examination of the removed organocomplex: primary

perivascular epithelioid cell tumor of the pancreatic head with infiltration of the Wirsung duct, common bile duct, duodenal wall, focal invasion into blood and lymphatic vessels, infiltration of the perineural space, 9/20 positive local-regional metastases in the lymph nodes, liver metastases. Staging: pT3: duodenal infiltration; pN1: 9/20 resected lymph nodes affected; pM1: multiple liver metastases; resection status of the primary tumor R0 with ongoing multiple liver metastases. Immunohistochemical examination: tumor cells show a well-defined nuclear positivity for TFE3; some cells with AMACR expression positivity, while CK7, pan-cytokeratin, vimentin were negative; small clusters with CD10 positivity; pronounced positivity of HBM45 and E-cadherin. Conclusion: Primary Perivascular Epithelioid Cell Tumor (PEComa).

Oncoconsilium dated December 20, 2016: PECs are stably resistant to both traditional radiation therapy and chemotherapy. In the postoperative period, targeted therapy with Everolimus is indicated (current level — 7.1 ug/L, target — 8–15 ug/L). The patient is currently taking the drug.

MSCT of the abdomen and chest were performed annually. Since 2021, the stabilization of the process has been noted in the form of a persistent absence of the growth of liver metastases. MRI dated June 21, 2022: multiple hypervascular metastases in both lobes of the liver. Against the background of taking Everolimus, minimal regressive dynamics was noted in relation to the size of metastases, however, active vascularization of the foci is still noted as a manifestation of the vital tumor tissue.

The patient was hospitalized for planned surgical treatment of liver metastases at the A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.

On examination. The general condition is satisfactory. Consciousness is clear, the patient is contact, adequate, oriented in place, time and self. The skin is moderately pale, clean. In the lungs, vesicular breathing, no wheezing. The number of respiratory movements — 16 per minute. Heart sounds are muffled, rhythmic. Heart rate — 72 beats per min. Blood pressure — 120/70 mmHg.

Family anamnesis: the father's family history is unknown, the mother's side is known to have a chromosomal abnormality (X-chromosome trisomy), grandmother and great-grandmother had cervical cancer and thrombophlebitis.

Laboratory data. Indicators of blood biochemistry, coagulograms within the physiological norm. Complete blood count: ESR — 29 mm/h, leukocytes — $4.3 \times 10^9/L$, hemoglobin — 108 g/L.

Description of MRI data performed on an outpatient basis in another institution.

A trace amount of free fluid in the right lateral canal and along the contour of the liver. No encysted fluid was found in the abdominal cavity. The liver is proportionally enlarged in size, the right lobe craniocaudally — 17 cm, moderate steatohepatosis (HFF 12 %). Accumulation of the contrast agent in the unchanged liver parenchyma in the extracellular phases is typical, accumulation and excretion of the hepatospecific contrast agent by the liver in the hepatobiliary phase is normal. In both lobes of the liver, multiple foci are determined, in the segments of the left lobe — small, no more than 4 mm, in segments VI–VII — two large, 77 mm (series 9 slice 87) and 65 mm (series 9 slice 92), and multiple small similar foci — in segments of the right lobe (Fig. 1). These foci have an increased MR signal in T2-weighted images (WI) reduced in T1-WI (large lesions in the right lobe with a heterogeneous MR signal). During intravenous contrasting, large foci in the right lobe (VI–VII segments) accumulate contrast substance mainly along the periphery, in the arterial phase of the study, the area in the center of the foci with little or no accumulation of contrast agent (decay). Smaller lesions are hypervascular and wash out occurs in the venous phase of the study. In the hepato-specific phase of the scan, all secondary lesions showed no signs of contrast agent accumulation. Subocclusion of the posterior sectoral branch of the portal vein, early arteriovenous shunting of blood in the VI–VII segments of the liver.

The gallbladder is not visualized. Intrahepatic bile ducts are not dilated.

In the subhepatic space, a loop of the small intestine is traced, carrying a hepaticojejunostomy, a common hepatic duct has a diameter of 3 mm.

Condition after pPDR, pancreatic stump up to 18 mm thick, without obvious focal changes. The accumulation of contrast agent is typical. Pancreatic duct — 2 mm. The area of pancreaticojejunostomy without features.

The spleen is enlarged (92 × 60 × 111 mm), the parenchyma is not changed, small additional lobules of the spleen.

The walls of the stomach, small intestine, colon without signs of focal / infiltrative changes in the walls, the area of gastrojejunostomy without features.

Kidneys and adrenal glands are not changed.

Contrasting of the great vessels at the study level is homogeneous.

Lymph nodes at scan levels are small.

Bones at the study level without obvious changes of a metastatic nature.

Conclusion. Condition after pPDR. Multiple bilobar hypervascular liver metastases. Subocclusion of the posterior sectoral branch of the portal vein. Hepatomegaly. Moderate steatohepatosis. Splenomegaly.

Ultrasound of the liver. The liver is not enlarged in size: the anterior-posterior size of the right lobe is 133.7 mm, the left lobe is 54.5 mm, the contours are clear, even, the structure of the liver parenchyma is diffusely compacted. Intrahepatic and extrahepatic bile ducts are not dilated.

In both liver lobes multiple focal lesions are determined. The largest is localized in the VI–VII liver segments. The lesion is located subcapsular, two-nodular, solid with clear, somewhat bumpy contours, with a total size of 103.0 × 74.2 mm. The lesion has heterogeneous echo density, there is a slight decrease in echogenicity towards its periphery (Fig. 2A). The course of the right hepatic vein is traced to it, as well as segmental branches of the right branch of the portal vein and the proper hepatic artery involved in its blood supply (Fig. 2B). Arterial and venous signals are located in the lesion structure at duplex scanning, localized mainly at the pole, where the feeding vessels are traced (Fig. 2C).

Conclusion. Condition after pPDR for perivascular epithelioid cell tumor in 2016. Considering the history data, metastases of PEComa in both lobes of the liver.

Gastroduodenoscopy. The duodenal bulb was shortened due to a previous operation. Duodeno-enteral anastomosis is located immediately behind the pylorus, is not available for inspection. The adductor loop of the small intestine is not visualized. The efferent loop of the small intestine was examined at a distance of 30 cm: the lumen was not deformed, it contained a small amount of mucous content. Peristalsis is active, can be traced along all walls, the mucous membrane of the small intestine is pink, velvety.

Conclusion. Condition after pPDR regarding PEComa from 2016.

Based on the survey data, the diagnosis was made: bilobar metastases of perivascular epithelioid cell tumor of the pancreas.

Surgery was performed: *right-sided hemihepatectomy, atypical resection of II–III liver segments.*

Operation description. J-incision access with excision of a part of the old postoperative scar, the abdominal cavity is opened in layers. There is a moderate adhesive process after the previous operation. Pathological changes in the stomach, pancreas, spleen, small and large intestine were not detected. Kidneys without features. The

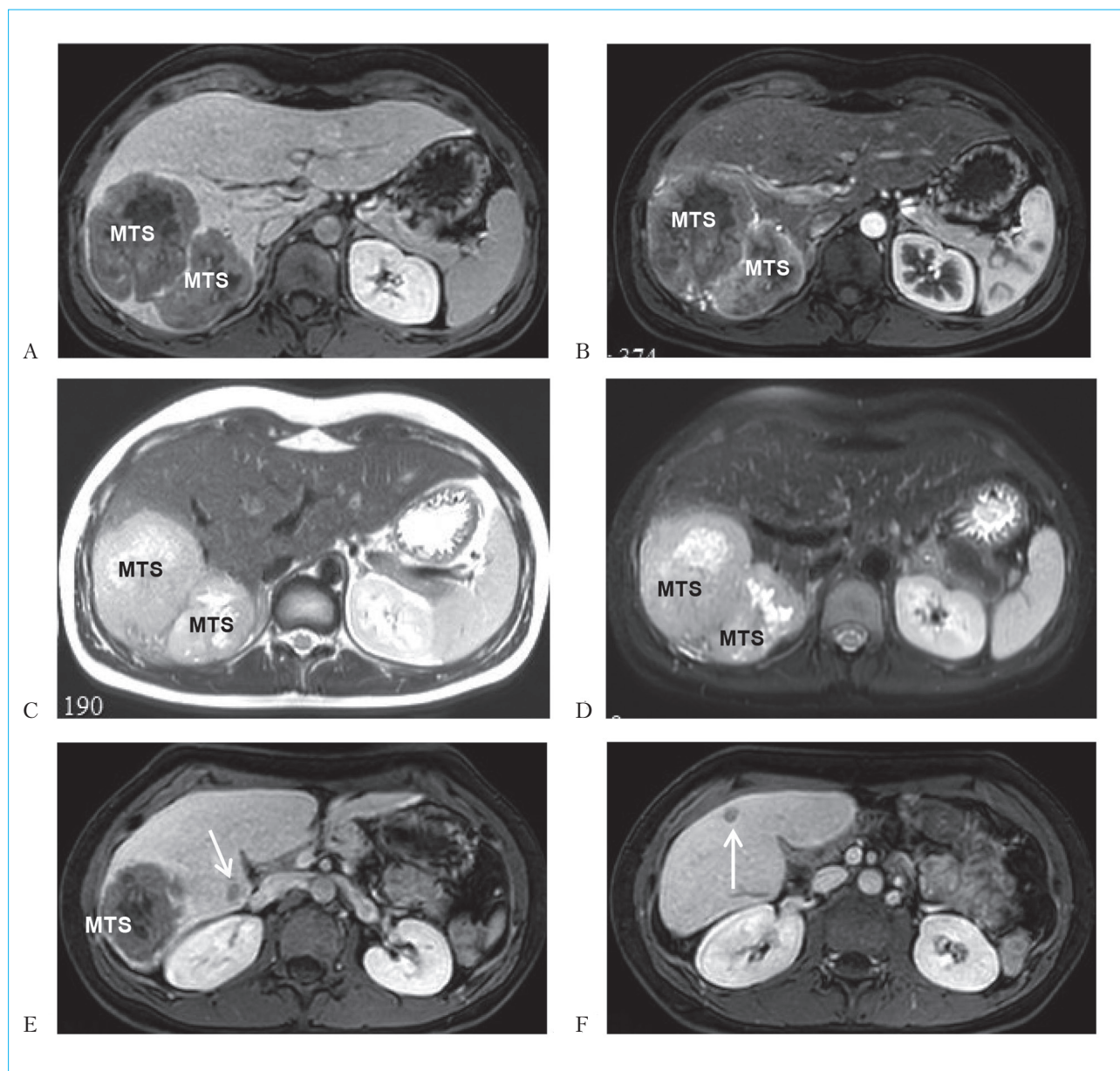


Fig. 1. MRI of liver metastases, two large foci in the VI–VII liver segments: A – T1-WI; B – T1-WI with contrast enhancement; C – T2-WI; D – T2-WI in fat suppression mode; E – large focus of VII and small focus of VIII liver segments, T1-WI; F – small focus of V liver segment, T1-WI

Рис. 1. МРТ-изображения метастазов в печени (MTS) – два крупных очага в VI–VII сегментах печени: А – Т1-ВИ; В – Т1-ВИ с контрастным усилением; С – Т2-ВИ; D – Т2-ВИ в режиме жироподавления; E – крупный очаг VII и мелкий очаг VIII (указан стрелкой) сегментов печени, Т1-ВИ; F – мелкий очаг V сегмента печени (указан стрелкой), Т1-ВИ

para-aortic lymph nodes were not enlarged. The liver is of normal size and color. In VI–VII liver segments there are two dense nodes merging with each other, 4×3 and 5×5 cm in size (Fig. 3A). There are also small foci on the border of II–III liver segments. The gallbladder was previously removed. An intraoperative ultrasound was performed. In the VI–VII liver segments there are focal lesions of a solid structure, heterogeneous echo

density (mainly increased echogenicity with a decrease in density towards the periphery). Multiple small foci are also determined in the V and VIII liver segments.

Atypical resection of II–III liver segments with metastatic foci was performed. An urgent histological examination was performed: tumor foci, most likely belonging to metastases of a perivascular epithelioid cell tumor. Liver tissue outside

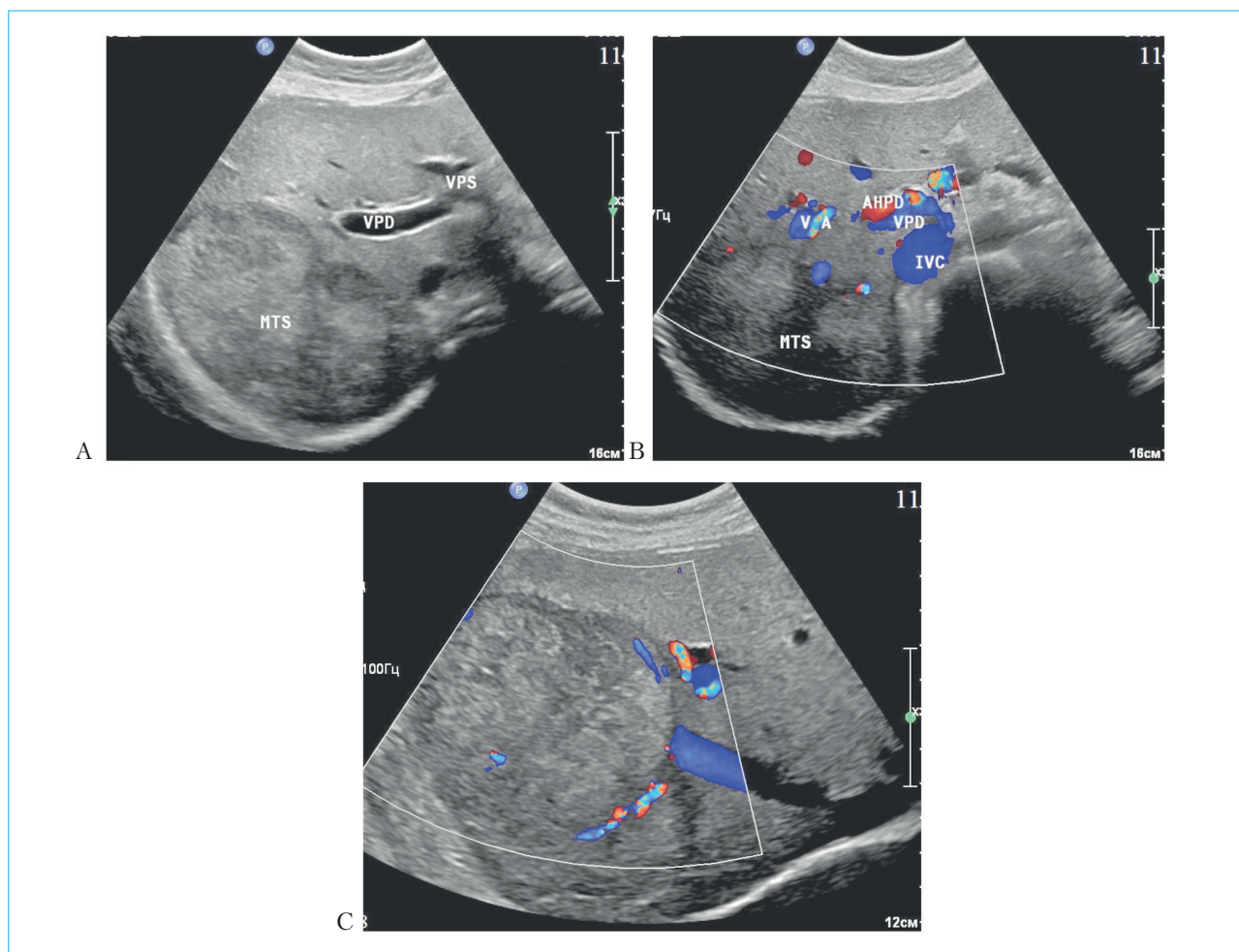


Fig. 2. Ultrasound images of metastasis (MTS) of VI–VII liver segments: A — image in B-mode; B — Color Doppler Imaging, segmental veins and arteries (VA) are determined from the right branch of the portal vein (VPD) and the right own hepatic artery (AHPD), supplying the metastasis (IVC — inferior vena cava); C — Color Doppler Imaging, arterial and venous signals are located in the lesion structure, localized mainly at the pole, where the feeding vessels are traced

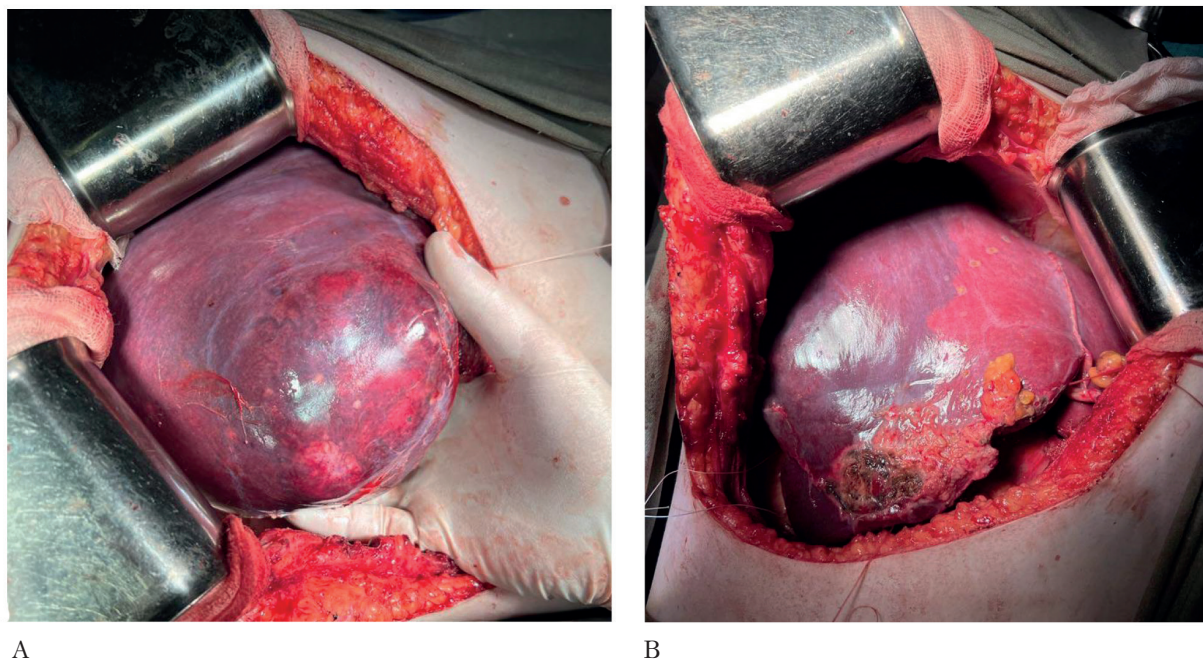
Рис. 2. УЗ-изображения метастаза (MTS) VI–VII сегментов печени: А — изображение в В-режиме; В — в режиме цветового доплеровского картирования, определяются сегментарные вены и артерии (VA) от правой ветви воротной вены (VPD) и правой собственной печеночной артерии (AHPD), кровоснабжающие метастаз (IVC — нижняя полая вена); С — в режиме цветового доплеровского картирования, в структуре образования локализуются артериальные и венозные сигналы, локализованные преимущественно у полюса, где прослеживаются питающие сосуды

the tumor with large droplet fatty degeneration of hepatocytes.

With the help of ultrasound, a projection of the middle vein on the surface of the liver is planned. The right hepatic artery is tortuous, the right segmental arteries depart early from it. The right anterior and posterior hepatic arteries and the right branch of the portal vein were isolated, tied, and transected, after which a distinct demarcation appeared between the liver lobes (Fig. 3B). The right hepatic ducts were isolated and ligated. The right liver lobe was mobilized, while 5 short hepatic veins were ligated and crossed. The right

hepatic vein was isolated, occluded, divided and sutured with a 4-0 twist prolene. Five millimeters away from the demarcation line (the latter fully corresponded to the borders of the middle hepatic vein outlined under ultrasound), the liver capsule was incised with an electric knife, the tubular structures in the resection plane were partially coagulated, clipped and ligated. A right-sided hemihepatectomy was performed. Parenchymal hemostasis by coagulation and stitching.

Histology. On microscopic examination, the liver tumor nodule was composed of epithelioid pronouncedly polymorphic cells with light



A

B

Fig. 3. Intraoperative field view: A — metastases in the VI–VII liver segments; B — marking of the median hepatic vein and a demarcation line

Рис. 3. Вид в интраоперационном поле: А — метастазы в VI–VII сегментах печени; В — разметка срединной печеночной вены и линией демаркации

eosinophilic cytoplasm and polymorphic hyperchromic nuclei, sometimes containing eosinophilic nucleoli (Fig. 4A). Tumor cells form solid and alveolar structures (Fig. 4B), spreading infiltratively to the underlying liver tissue and overgrowing the bile ducts. There are foci of necrosis, occupying up to 50 % of the area of the tumor in the section. The number of mitoses, including pathological ones, was 5 per 10 representative fields of view at a magnification of 400 (Fig. 4C). Surrounding liver tissue with preserved histoarchitectonics. Liver resection margin without tumor elements (Fig. 4D).

For the purpose of differential diagnosis, an immunohistochemical study was performed. Tumor cells exhibit the following reactions: HMB-45 (clone HMB-45, Cell Marque) — pronounced cytoplasmic expression (Fig. 5A); S100 (polyclonal, DAKO) — weak cytoplasmic expression; Ki67 (clone MIB-1, DAKO) — nuclear expression at 15 %.

Tumor cells are negative for: Arginase-1 (clone SP156, Cell Marque) (Fig. 5B); PanCytokeratin (clone AE1/AE3, Cell Marque) (Fig. 5C); CD34 (clone QBEnd/10, Cell Marque); Cytokeratin

19 (clone A53-B1/A2.26, Cell Marque); TFE3 (clone MRQ-37, Cell Marque).

Conclusion. Taking into account the clinical data, as well as the results of histological and immunohistochemical studies, the morphological picture of metastasis of a malignant perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) to the liver.

The postoperative period proceeded without complications. The hydrothorax on the right side identified before the operation and a small amount of free fluid in the subhepatic space regressed independently. The department carried out analgesic, symptomatic therapy, bandaging of postoperative wounds with antiseptic solutions. In a stable satisfactory condition, the patient was discharged for outpatient observation on the 14th day after surgery.

At the control study a month after surgery, no pathological changes were detected.

Discussion

PEComas that occur in the pancreas are extremely rare [2]. To date, only 32 such cases have been identified [9, 14, 19–47]. All of them are described in the form of clinical cases. In the

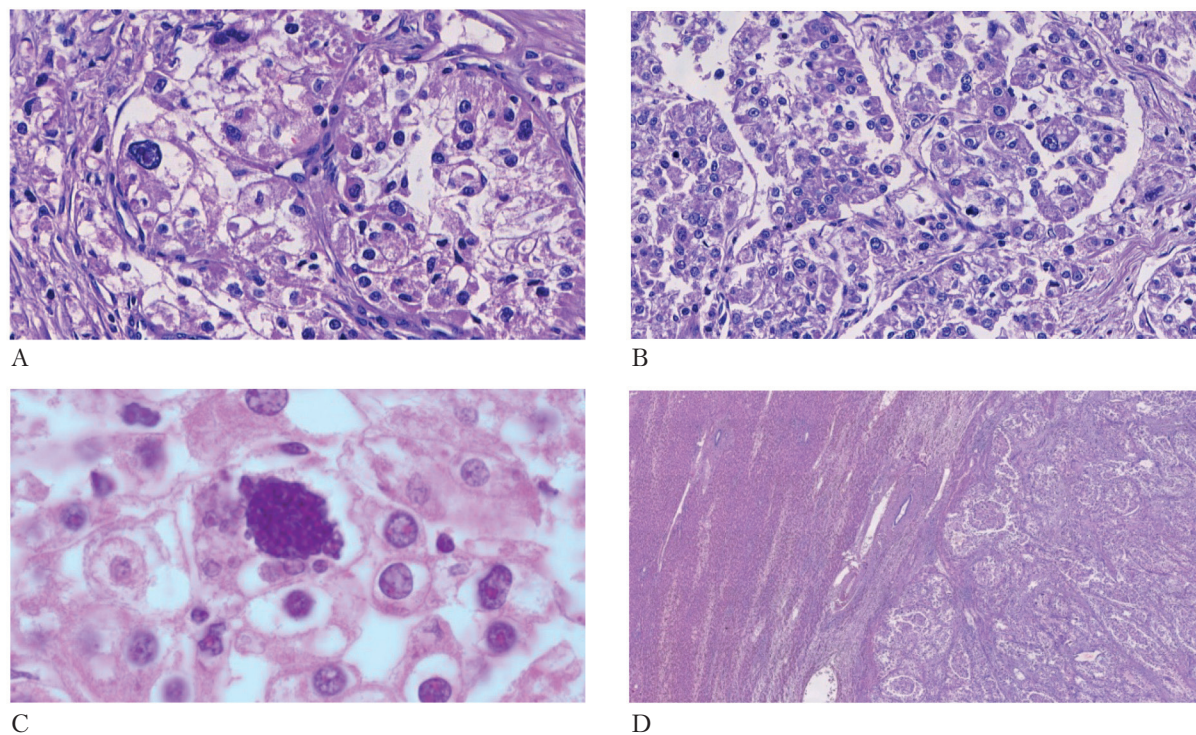


Fig. 4. Micropreparations, stained with hematoxylin and eosin: A — polymorphic tumor cells with granular eosinophilic cytoplasm, part with light cytoplasm and hyperchromic polymorphic nuclei, sometimes containing eosinophilic nucleoli, tumor cells form alveolar structures (magnification 630); B — the tumor is built from epithelioid cells with abundant eosinophilic, sometimes granular cytoplasm, partly with light nuclei, forming alveolar structures (magnification 430); C — atypical mitosis and nuclei containing eosinophilic nucleoli (magnification 1000); D — tumor node with a smooth edge without signs of the presence of a pseudocapsule (magnification 50)

Рис. 4. Микропрепараты, окраска гематоксилин и эозин: А — клетки опухоли полиморфные с гранулярной эозинофильной цитоплазмой, частью со светлой цитоплазмой и гиперхромными полиморфными ядрами, местами содержащими эозинофильные ядрышки, клетки опухоли формируют альвеолярные структуры (увеличение 630); В — опухоль построена из эпителиоидных клеток с обильной эозинофильной, местами гранулярной цитоплазмой, частью светлыми ядрами, формирующих альвеолярные структуры (увеличение 430); С — атипичный митоз и ядра, содержащие эозинофильные ядрышки (увеличение 1000); D — узел опухоли с ровным краем без признаков наличия псевдокапсулы (увеличение 50)

publication of C. Geng et al. two more similar cases are also presented in the review part [46], however, we could not confirm these sources with publications. More recent publications are literature reviews summarizing data on PEComas localized in the pancreas [14, 39, 44]. Table 1 presents a summary of all 32 clinical cases, as well as our own case.

Pancreatic PEComas can occur in patients of any age (ages 17 to 74 years, mean age — 48.3 years). Mostly they are detected in women (78.8 %). In almost half of the cases (54.5 %), patients complained of abdominal pain. No complaints were noted in 18.1 % of patients. The size of the tumors varied from 0.38 to 11.5 cm. It should be noted that tumor sizes of 0.38 cm were found in a tumor localized in the heterotopic

pancreas [37]. Most often, the tumor was localized in the pancreatic head (16 patients; 48.5 %). The combination with tuberous sclerosis was revealed in one case (data were not available in 11 cases). Most pancreatic PEComas are benign (90.6 %). Malignant PEComas were identified in three cases. In two of them, liver metastases were detected after 6 and 8 months [25, 30]. In the third (this is our own case), metastases to the lymph nodes and liver were detected synchronously with the primary tumor. Necrosis in the tumor tissue, as one of the signs of malignancy, was detected in 4 cases. In two of them, with a follow-up period of 7 to 18 months, no tumor recurrence and/or distant metastases were detected (50.0 %). In one of them, liver metastases were detected in the long-term period. In our own case, in the structure of

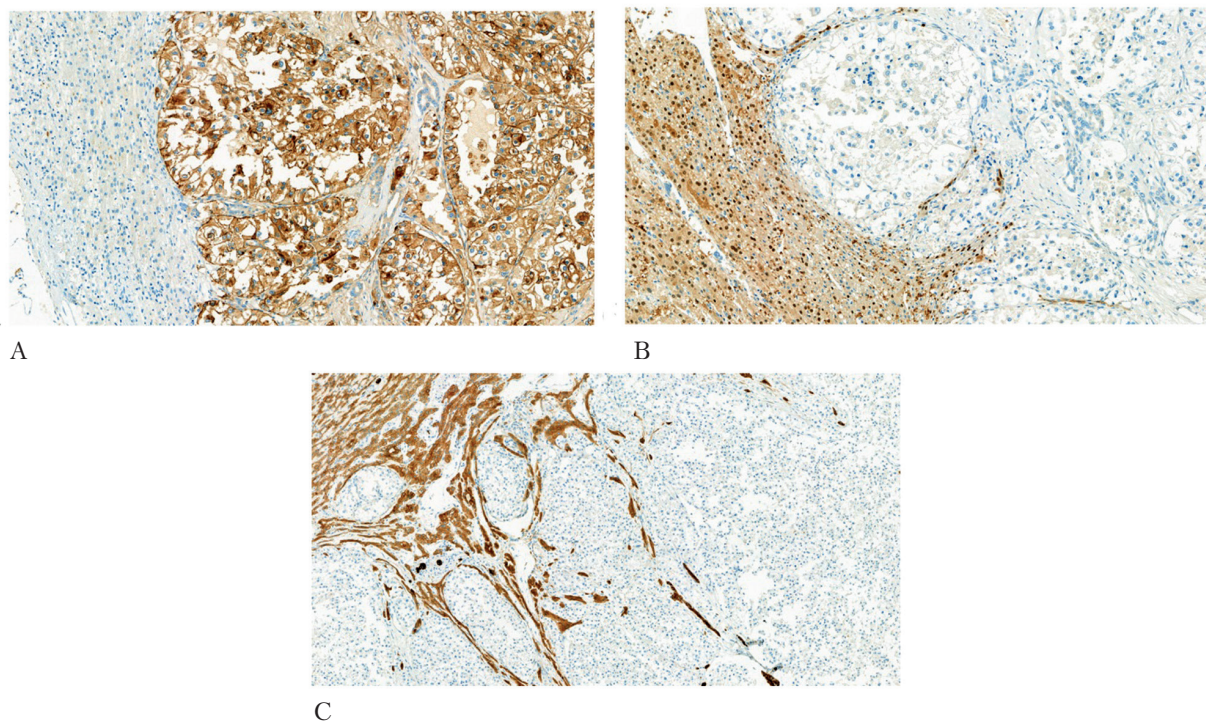


Fig. 5. Micropreparations, DAB and hematoxylin: A — expression of the HMB-45 melanosome marker in tumor cells (magnification 200); B — expression of the marker of hepatocellular differentiation Arginase-1 in the liver tissue surrounding the tumor (magnification 200); C — expression of total cytokeratin in hepatocytes and ducts of the liver tissue indicates a wide front of tumor invasion (magnification 100)

Рис. 5. Микропрепараты, DAB и гематоксилин: А — экспрессия маркера меланосом HMB-45 в клетках опухоли (увеличение 200); В — экспрессия маркера гепатоцеллюлярной дифференцировки Arginase-1 в окружающей опухоль ткани печени (увеличение 200); С — экспрессия общего цитокератина в гепатоцитах и протоках ткани печени указывает на широкий фронт инвазии опухоли (увеличение 100)

synchronously detected liver metastases, there were foci of necrosis, occupying up to 50 % of the tumor area in the section. The number of mitoses, including pathological ones, in our case was 5 per 10 representative fields of view at magnification 400. The data presented demonstrate that we have encountered the most malignant form of this tumor.

The macroscopically solid component of PEComa has a grayish-white color and a fragile texture, cystic inclusions contain a small amount of bloody fluid. The tumor had a clear border with the surrounding tissues of the pancreas [46].

Ultrasound is most often mentioned as a non-specific research method at PEComas diagnosis. However, summarizing the literature data and our own experience, we can say that these tumors are usually visualized as an echo-dense lesion, clearly delimited from the parenchyma of the organ, most often with attenuation of the echo signal to the periphery. Smaller lesions have a more homogeneous structure, in large ones there may be

areas of reduced echo density in the center and/or cystic inclusions. Duplex scanning registers blood flow with an arterial spectrum in the tumor structure [48, 49].

With MSCT, PEComa is defined as a heterogeneous solid hypodense lesion with an X-ray density of less than -20 HU ($-20...-120$ HU). With the introduction of a contrast agent, the lesion is hypervascular, the accumulation of the contrast agent occurs in the arterial phase of the study with its discharge to the delayed phase, with a hypervascular capsule [40, 46].

Despite the fact that MRI is a method specific for the differentiation of adipose tissue, in the case of PEComa, verification is not always obvious. This situation is due to the different content of adipose tissue in different types of angioliomas (for example, with a myomatous (monomorphic) type, no more than 10 %). On MR imaging, angiomyoliomas appear hyperintense on T1-weighted images (WI) and hypointense on T1-WI with fat

Table 1. Summary data on pancreatic PEComas presented in the literature to date [9, 14, 19–47]

Таблица 1. Сводные данные о ПЭКомах поджелудочной железы, представленные в литературе к настоящему времени [9, 14, 19–47]

№	Authors Авторы	Year Год	Cases Наблю- дения	Age Возраст	Gender m/f Пол м/ж	Symptoms Симптомы	Localization Локализация	Dimensions, cm Размеры, см	TS ТС	B/M Д/З	Necrosis Некроз	Observation period Срок наблюдения	Process progression Прогресси- рование процесса
1	Zamboni G., et al. [9]	1996	1	60	f ж	abdominal pain боль в животе	body тело	2	–	B Д	ND ОД	3	–
2	Heywood G., et al. [19]	2004	1	74	f ж	abdominal pain боль в животе	uncinate process крючковидный отросток	4.7	–	B Д	–	69	–
3	Ramuz O., et al. [20]	2005	1	31	f ж	abdominal pain боль в животе	body тело	1.5	–	B Д	–	9	–
4	Perigny M., et al. [21]	2008	1	46	f ж	diarrhea диарея	body тело	1.7	ND ОД	B Д	–	3	–
5	Hirabayashi K., et al. [22]	2009	1	47	f ж	abdominal pain боль в животе	head головка	1.7	–	B Д	–	12	–
6	Baez J.C., et al. [23]	2009	1	60	f ж	deformity of the abdomen in the form of a bulge in the epigastrium деформация живота в виде выпуклости в эпигастрии	body тело	3.5	–	B Д	–	7	–
7	Zemet R., et al. [24]	2011	1	49	m м	fever, cough, malaise лихорадка, кашель, недо- могание	head головка	4	–	B Д	–	10	–
8	Nagata S., et al. [25]	2011	1	52	m м	abdominal pain боль в животе	head головка	4	–	З М	ND ОД	37	mts in the liver метастазы в печень
9	Xie F.L., et al. [26]	2011	1	58	m м	abdominal pain, dyspepsia боль в животе, дис- пепсия	head головка	2.2	ND ОД	B Д	ND ОД	5	–
10	Finzi G., et al. [27]	2012	1	62	f ж	none отсутствуют	head головка	2.5	–	B Д	ND ОД	5	–
11	Al-Haddad M., et al. [28]	2013	1	38	f ж	abdominal pain боль в животе	uncinate process крючковидный отросток	1.8	ND ОД	B Д	ND ОД	ND ОД	–
12	Okuwaki K., et al. [29]	2013	1	43	f ж	abdominal pain боль в животе	body and tail тело и хвост	10	–	B Д	+	7	–
13	Mourra N., et al. [30]	2013	1	51	f ж	abdominal pain, jaundice боль в животе, желтуха	head головка	6	–	З М	+	8	mts in the liver метастазы в печень
14	Tummala P., et al. [31]	2013	1	ОД ND	ОД ND	ND ОД	head and isthmus головка и перешеек	ND ОД	ND ОД	B Д	ND ОД	ND ОД	ND ОД
15	Kim J.Y., et al. [32]	2014	1	31	f ж	none отсутствуют	tail хвост	3.3	ND ОД	B Д	ND ОД	63	–

16	Petrides C., et al. [33]	2015	1	17	f ж	melena, anemia мелена, анемия	head голова	4.2	ND ОД	B Д	ND ОД	18	—
17	Mizuuchi Y., et al. [34]	2015	1	61	f ж	abdominal pain боль в животе	body тело	7	—	B Д	—	144	—
18	Wei J., et al. [35]	2016	1	58	f ж	pone отсутствуют	body тело	2	ND ОД	B Д	—	18	—
19	Jiang H., et al. [36]	2016	1	50	f ж	pone отсутствуют	head and uncinate process головки и крючковидный отросток	2	—	B Д	ND ОД	14	—
20	Kiriyama Y., et al. [37]	2016	1	57	m м	lower back pain боль в пояснице	heterotopic гетеротопическая	0.38	ND ОД	B Д	ND ОД	56	—
21	Hartley C.P., et al. [38]	2016	1	31	f ж	abdominal pain боль в животе	tail хвост	6.5	+	B Д	—	ND ОД	—
22	Collins K., et al. [39]	2017	1	54	f ж	abdominal pain боль в животе	head and body голова и тело	2.6	ND ОД	B Д	—	27	—
23	Zizzo M., et al. [40]	2017	1	68	m м	pain in the upper abdomen боль в верх- ней половине живота	head голова	2.8	—	B Д	—	13	—
24	Zhang S., et al. [14]	2017	1	43	f ж	abdominal pain боль в животе	head голова	11.5	—	B Д	+	18	—
25	Sangiorgio V., et al. [41]	2019	2	47	f ж	ND ОД	isthmus перешеек	30	—	B Д	ND ОД	ND ОД	ND ОД
26				70	f ж	ND ОД	body тело	10	—	B Д	ND ОД	ND ОД	ND ОД
27	Gondran H., et al. [42]	2019	1	17	m м	weight loss, asthenia, flu-like syndrome потеря веса, астения, гриппоподобный синдром	head голова	5.5	—	B Д	—	42	—
28	Uno K., et al. [43]	2019	1	49	f ж	pone отсутствуют	tail хвост	4	—	B Д	—	12	—
29	Colón Rodríguez A., et al. [44]	2020	1	50	f ж	abdominal pain, anemia боль в животе, анемия	body тело	1.5	—	B Д	—	18	—
30	Ulrich J.D., et al. [45]	2020	1	49	f ж	pain in the upper abdomen боль в верх- ней половине живота	body тело	2.5	ND ОД	B Д	ND ОД	ND ОД	—
31	Geng C., et al. [46]	2021	1	40	f ж	pone отсутствуют	body and tail тело и хвост	2.3	ND ОД	B Д	ND ОД	30	—
32	Wang X., Xue H. [47]	2022	1	62	m м	abdominal pain боль в животе	head голова	5	—	B Д	—	ND ОД	—
33	Own case Собственное наблюдение	2022	1	22	f ж	weakness, anemia слабость, анемия	head голова	5.4	—	*M + mts in the liver and lymph nodes	+	69	—

Note: ND — no data; TS — tuberculous sclerosis; B — benign; M — malignant; mts — metastases; * — simultaneous detection of malignant pancreatic REComa and liver metastases.
Примечание: ОД — отсутствие данных; ТС — туберкулезный склероз; Д — доброкачественное; 3 — злокачественное; * — одновременное выявление злокачественной ПЭКомы ПЖ и метастазов печени.

suppression, and moderately hyperintense on T2-WI. The dynamics of contrast agent accumulation in MR examination is similar to that in CT [40, 50].

As for the pancreatic PEComas metastases, then, unfortunately, their radiology pattern is nonspecific, similar signs will also be with metastases of a neuroendocrine tumor and renal cell carcinoma. Most of the clinical cases presented in the literature focus on the morphological, immunohistochemical, and genetic aspects of pancreatic PEComas. Considering the rarity of occurrence of malignant pancreatic PEComas, we did not find a separate focus on metastases and their signs. In this regard, we consider it appropriate in the presented clinical observation to provide a description and illustrations of the ultrasound and magnetic resonance characteristics of these metastases. It should be noted that PEComa metastases contain an extremely small amount of fat and the T2-WI sequence in the fat suppression mode in this situation is not effective for differential diagnosis.

Surgical treatment remains the main method of treating patients with PEComas of various localizations. Unfortunately, chemotherapy and radiotherapy have not shown any significant results in either adults or children. Also, surgical treatment remains the main method, both in the treatment of relapses and metastases [51–54]. The rarity of these tumors makes it difficult to study the use of new drugs and their regimens in patients with PEComas of various localizations. The role of neoadjuvant therapy is still unclear due to the small number of cases. Attempts have been made to use mTOR inhibitors in the treatment of PEComas. Thus, H. Gondran et al. in 2019 described a case of pancreatic head PEComa in a 17-year-old man who complained of weight loss, asthenia, and influenza-like syndrome. The lesion had a size of 55 mm and did not compress the bile and pancreatic ducts. In this case, the patient usually performs PDR. But the authors decided that

it would be too mutilating for a relatively benign tumor (a biopsy was abandoned because the result of a single biopsy may be questionable). The patient was treated with Sirolimus (an mTOR inhibitor) in tablet form for 42 months, monitoring the condition according to the data of radiology methods and adjusting the dose and frequency of administration. After 42 months, MRI showed a decrease in the size of the tumor and stabilization of the condition. The authors plan to perform RFA of the tumor under ultrasound control in the future [42]. In the clinical case presented above, a patient with liver metastases received Everolimus therapy, which allowed her to somewhat stabilize her condition for 6 years.

It should be noted that, in general, PEComas have a low malignant potential. Thus, a clinical case of a 49-year-old patient with retroperitoneal localization of a 7.0 cm PEComa, who has been alive for 4 years after tumor removal in the presence of metastases in the brain and lungs, has been described [55].

Conclusion

Perivascular epithelioid cell tumor, also known as PEComa, is a family of mesenchymal tumors composed of perivascular epithelioid cells (PECs). These are rare tumors that can occur anywhere in the human body. PEComa is a heterogeneous and usually benign tumor with a favorable prognosis. Malignant neoplasms are rare and often present with local recurrences and distant metastases.

In the literature, there are reports of only 32 cases of pancreatic PEComas. Our own clinical case demonstrates that we have encountered the most malignant form of this tumor. Further studies on large series are needed to better understand the biological features of PEComa, to be able to develop recommendations for diagnosis, treatment and follow-up, which today seems extremely difficult due to the rarity of this tumor.

Литература / References

1. Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F. World health organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press, 2002.
2. Martignoni G., Pea M., Reghellin D., Zamboni G., Bonetti F. PEComas: The past, the present and the future. *Virchows Arch.* 2008;452(2):119–32. DOI: 10.1007/s00428-007-0509-1
3. Fang S.H., Zhou L.N., Jin M., Hu J.B. Perivascular epithelioid cell tumor of the liver: A report of two cases and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007;13(41):5537–9. DOI: 10.3748/wjg.v13.i41.5537
4. Conlon N., Soslow R.A., Murali R. Perivascular epithelioid tumours (PEComas) of the gynaecological tract. *J Clin Pathol.* 2015;68(6):418–26. DOI: 10.1136/jclinpath-2015-202945
5. Folpe A.L., Kwiatkowski D.J. Perivascular epithelioid cell neoplasms: Pathology and pathogenesis. *Human Pathology.* 2009;41(1):1–15. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.05.011
6. Crino P.B., Nathanson K.L., Henske E.P. The tuberous sclerosis complex. *N Engl J Med.* 2006;355(13):1345–56. DOI: 10.1056/NEJMra055323
7. Bennett J.A., Braga A.C., Pinto A., Van de Vijver K., Cornejo K., Pesci A., et al. Uterine PEComas: A morphologic, immunohistochemical, and molecular analysis of 32 tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(10):1370–83. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001119
8. Bonetti F., Pea M., Martignoni G., Zamboni G. PEC and sugar. *Am J Surg Pathol.* 1992;16(3):307–8. DOI: 10.1097/0000478-199203000-00013

9. Zamboni G., Pea M., Martignoni G., Zancanaro C., Faccioli G., Gilioli E., et al. Clear cell "sugar" tumor of the pancreas. A novel member of the family of lesions characterized by the presence of perivascular epithelioid cells. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(6):722–30. DOI: 10.1097/00000478-199606000-00010
10. Bonetti F., Pea M., Martignoni G., Doglioni C., Zamboni G., Capelli P., et al. Clear cell ("sugar") tumor of the lung is a lesion strictly related to angiomyolipoma – the concept of a family of lesions characterized by the presence of the perivascular epithelioid cells (PEC). *Pathology*. 1994;26(3):230–6. DOI: 10.1080/00313029400169561
11. Fernandez-Flores A. Evidence on the neural crest origin of PEComas. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1):7–13.
12. Armah H.B., Parwani A.V. Perivascular epithelioid cell tumor. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):648–54. DOI: 10.5858/133.4.648
13. Давыденко П.И., Кармазановский Г.Г., Широков В.С., Паклина О.В., Вишневецкий В.А. Опухоли из периваскулярных эпителиоидных клеток: проблемы диагностики. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2013;7:4–12. [Davydenko P.I., Karmazanovsky G.G., Shirokov V.S., Paklina O.V., Vishnevsky V.A. Tumors from perivascular epithelioid cells: Diagnostic problems. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2013;7:4–12 (In Russ.)].
14. Zhang S., Chen F., Huang X., Jiang Q., Zhao Y., Chen Y., et al. Perivascular epithelial cell tumor (PEComa) of the pancreas: A case report and review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(22):e7050. DOI: 10.1097/MD.00000000000007050
15. Нечушкина И.В. Пекомы. *Онкопедиатрия*. 2016;3(4):267–76. [Nechushkina I.V. Pekoma. *Onkopediatria*. 2016;3(4):267–76 (In Russ.)]. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1630
16. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. "Malignant" perivascular epithelioid cell neoplasm: Risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma*. 2012;2012:541626. DOI: 10.1155/2012/541626
17. Bleeker J.S., Quevedo J.F., Folpe A.L. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the uterus. *Rare Tumors*. 2012;4(1):e14. DOI: 10.4081/rt.2012.e14
18. Schoolmeester J.K., Howitt B.E., Hirsch M.S., Dal Cin P., Quade B.J., Nucci M.R. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract: Clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(2):176–88. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000133
19. Heywood G., Smyrk T.C., Donohue J.H. Primary angiomyolipoma of the pancreas. *Pancreas*. 2004;28(4):443–5. DOI: 10.1097/00006676-200405000-00014
20. Ramuz O., Lelong B., Giovannini M., Delpero J.R., Rochaix P., Xerri L., et al. "Sugar" tumor of the pancreas: A rare entity that is diagnosable on preoperative fine-needle biopsies. *Virchows Arch*. 2005;446(5):555–9. DOI: 10.1007/s00428-005-1216-4
21. Périgny M., Larochelle O., Hammel P., Sauvanet A., Dorkmak S., Belghiti J., et al. Pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa). *Ann Pathol*. 2008;28(2):138–42 (In French). DOI: 10.1016/j.annpat.2007.11.005
22. Hirabayashi K., Nakamura N., Kajiwara H., Hori S., Kawaguchi Y., Yamashita T., et al. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas: Immunoelectron microscopy and review of the literature. *Pathol Int*. 2009;59(9):650–5. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02421.x
23. Baez J.C., Landry J.M., Saltzman J.R., Qian X., Zinner M.J., Mortelé K.J. Pancreatic PEComa (sugar tumor): MDCT and EUS features. *JOP*. 2009;10(6):679–82.
24. Zemet R., Mazeh H., Neuman T., Freund H.R., Eid A. Asymptomatic pancreatic perivascular epithelial cell tumor (PEComa) in a male patient: Report and literature review. *JOP*. 2011;12(1):55–8.
25. Nagata S., Yuki M., Tomoeda M., Kubo C., Yoshizawa H., Kitamura M., et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) originating from the pancreas and metastasizing to the liver. *Pancreas*. 2011;40(7):1155–7. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318221fc0e
26. Xie F.L., Song Y.N., Qu L.J., Yu Y.H., Zheng Z.Y. Clinicopathologic features of perivascular epithelioid cell tumor of the pancreas. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi*. 2011;19:964e8.
27. Finzi G., Micello D., Wizemann G., Sessa F., Capella C. Pancreatic PEComa: A case report with ultrastructural localization of HMB-45 within melanosomes. *Ultrastruct Pathol*. 2012;36(2):124–9. DOI: 10.3109/01913123.2011.642463
28. Al-Haddad M., Cramer H.M., Muram T., Wang X., Pitt H.A. Perivascular epithelioid cell tumor: An unusual pancreatic mass diagnosed by EUS-FNA. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(1):165. DOI: 10.1016/j.gie.2013.02.011
29. Okuwaki K., Kida M., Masutani H., Yamauchi H., Katagiri H., Mikami T., et al. A resected perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas diagnosed using endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Intern Med*. 2013;52(18):2061–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.52.0746
30. Mourra N., Lazure T., Colas C., Arrive L., de Gramont A. Perivascular epithelioid cell tumor: The first malignant case report in the pancreas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2013;21(3):e1–4. DOI: 10.1097/PAI.0b013e3182392bb6
31. Tummala P., Rao S., Agarwal B. Differential diagnosis of focal non-cystic pancreatic lesions with and without proximal dilation of pancreatic duct noted on CT scan. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4(11):e42. DOI: 10.1038/ctg.2013.15
32. Kim J.Y., Song J.S., Park H., Byun J.H., Song K.B., Kim K.P., et al. Primary mesenchymal tumors of the pancreas: Single-center experience over 16 years. *Pancreas*. 2014;43(6):959–68. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000130
33. Petrides C., Neofytou K., Khan A.Z. Pancreatic perivascular epithelioid cell tumour presenting with upper gastrointestinal bleeding. *Case Rep Oncol Med*. 2015;2015:431215. DOI: 10.1155/2015/431215
34. Mizuuchi Y., Nishihara K., Hayashi A., Tamiya S., Toyoshima S., Oda Y., et al. Perivascular epithelial cell tumor (PEComa) of the pancreas: A case report and review of previous literatures. *Surg Case Rep*. 2016;2(1):59. DOI: 10.1186/s40792-016-0186-x
35. Wei J., Liu X., Fu Y., Gao W., Jiang K., Zhang Z., et al. Primary perivascular epithelioid cell tumor of the pancreas: A case report. *Pancreatol*. 2016;16:S30. DOI: 10.1016/J.PAN.2015.12.094
36. Jiang H., Ta N., Huang X.Y., Zhang M.H., Xu J.J., Zheng K.L., et al. Pancreatic perivascular epithelioid cell tumor: A case report with clinicopathological features and a literature review. *World J Gastroenterol*. 2016;22(13):3693–700. DOI: 10.3748/wjg.v22.i13.3693
37. Kiriya Y., Tsukamoto T., Mizoguchi Y., Ishihara S., Horiguchi A., Tokoro T., et al. Intrahepatic peribiliary perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) associated with heterotopic pancreas: A case report. *Diagn Pathol*. 2016;11(1):81. DOI: 10.1186/s13000-016-0528-9
38. Hartley C.P., Kwiatkowski D.J., Hamieh L., Lefkerts J.A., Smith K.D., Lisovsky M. Pancreatic PEComa is a novel member of the family of tuberous sclerosis complex-associated tumors: Case report and review of the literature. *Virchows Arch*. 2016;469(6):707–10. DOI: 10.1007/s00428-016-2032-8
39. Collins K., Buckley T., Anderson K., Karasik M., Ligato S. Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of pancreas diagnosed preoperatively by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: A case report and review of literature. *Diagn Cytopathol*. 2017;45(1):59–65. DOI: 10.1002/dc.23599
40. Zizzo M., Castro Ruiz C., Ugoletti L., Bonacini S., Giunta A., Valli R., et al. Primary pancreatic PEComa: Is surgery always the best choice? *JOP*. 2017;18(1):241–3.
41. Sangiorgio V., Daniele L., Gallo T., Rocca R., Fava C., Campisi P., et al. Ultrasound-guided fine needle aspira-

- tion cytology in the diagnosis of hepatic and pancreatic perivascular epithelioid cell tumors: A case series. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(4):315–9. DOI: 10.1002/dc.24111
42. Gondran H., Thebaud E., Moreau A., Le Rhun M., Toucheffeu Y., Regenet N., et al. First pancreatic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) treated by mTOR inhibitor. *Pancreatology.* 2019;19(4):566–8. DOI: 10.1016/j.pan.2019.05.459
 43. Uno K., Shimizu S., Hayashi K., Yamada T., Kusakabe A., Kanie H., et al. Perivascular epithelial cell tumor of the pancreas diagnosed preoperatively by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Intern Med.* 2019;58(17):2515–21. DOI: 10.2169/internalmedicine.2265-18
 44. Colón Rodríguez A., Calleja Kempin J., Quirós Higuera E., Ramón Botella E., Castillo J. Pancreatic perivascular epithelial cell tumour (PEComa). Case report and literature review. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(5):257–9. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2019.11.012
 45. Ulrich J.D., Specht K., Schlitter A.M., Ceyhan G.O., Quante M., Schmid R.M., et al. A rare case of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) of the pancreas diagnosed by endoscopic ultrasound. *Endosc Int Open.* 2020;8(1):E25–8. DOI: 10.1055/a-1038-3852
 46. Geng C., Cao Z., Bacacao B., Cao Z. Perivascular epithelioid cell tumor of the pancreas: Case report and literature review. *Int J Clin Exp Pathol.* 2021;14(5):653–61.
 47. Wang X., Xue H., Chang X., Jin Z. Gastrointestinal: Epithelioid angiomyolipoma of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022;37(5):781. DOI: 10.1111/jgh.15739
 48. Jiang T.A., Zhao Q.Y., Chen M.Y., Wang L.J., Ao J.Y. Diagnostic analysis of hepatic angiomyolipoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2005;4(1):152–5.
 49. Степанова Ю.А., Кармазановский Г.Г., Щеголев А.И., Журенкова Т.В., Косова И.А., Паклина О.В. и др. Ангиомиолипома (ПЕКoма) печени: обзор литературы и клиническое наблюдение. *Медицинская визуализация.* 2011;6:30–7. [Stepanova Yu.A., Karmazanovsky G.G., Shchegolev A.I., Zhurenkova T.V., Kosova I.A., Paklina O.V., et al. Angiomyolipoma (PEComa) of the liver: A review of the literature and clinical case. *Medical Visualization.* 2011;6:30–7 (In Russ.)].
 50. Tan Y., Zhang H., Xiao E.H. Perivascular epithelioid cell tumour: Dynamic CT, MRI and clinicopathological characteristics — analysis of 32 cases and review of the literature. *Clin Radiol.* 2013;68(6):555–61. DOI: 10.1016/j.crad.2012.10.021
 51. Zekry N., Rettenmaier M.A., Abaid L.N., John C.R., Micha J.P., Brown J.V. 3rd, et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms: A systematic review of prognostic factors. *J Minim Invasive Gynecol.* 2009;16(5):527–32. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.04.017
 52. de León D.C., Pérez-Montiel D., Bandera A., Villegas C., Gonzalez-Conde E., Vilchis J.C. Perivascular epithelioid cell tumor of abdominal origin. *Ann Diagn Pathol.* 2010;14(3):173–7. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2010.02.007
 53. Peng J., Yu B., Wang J., Hong X., Xu Y., Cai S. An unresectable malignant perivascular epithelioid cell tumor resistant to multiple combined chemotherapies: A unique case report. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32(4):e136–8. DOI: 10.1097/MPH.0b013e3181b8700b
 54. Wu J.H., Zhou J.L., Cui Y., Jing Q.P., Shang L., Zhang J.Z. Malignant perivascular epithelioid cell tumor of the retroperitoneum. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(10):2251–6.
 55. Weinreb I., Howarth D., Latta E., Ghazarian D., Chetty R. Perivascular epithelioid cell neoplasms (PEComas): Four malignant cases expanding the histopathological spectrum and a description of a unique finding. *Virchows Arch.* 2007;450(4):463–70. DOI: 10.1007/s00428-007-0378-7

Information about the authors

Yuliia A. Stepanova* — Dr. Sci. (Med.), Academic Secretary, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Contact information: stepanovua@mail.ru; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Khachik H. Ayvazyan — Researcher at the Department of Surgical Methods of Treatment in Oncology, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Contact information: ayvazyanxachik@mail.ru; 117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Dmitry V. Kalinin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Pathological Department, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Contact information: kalinin@ixv.ru; 115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Olga I. Zhavoronkova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Ultrasound Diagnostics, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery. Contact information: zhavoronkova@yandex.ru; 115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>

Сведения об авторах

Степанова Юлия Александровна* — доктор медицинских наук, ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: stepanovua@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>

Айвазян Хачик Акопович — научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ayvazyanxachik@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4115-6963>

Калинин Дмитрий Валерьевич — кандидат медицинских наук, заведующий патолого-анатомическим отделением ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: kalinin@ixv.ru; 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6247-9481>

Жаворонкова Ольга Ивановна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: zhavoronkova@yandex.ru; 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Vadim S. Shirokov — Radiologist, Department of Radiology and Magnetic Resonance Research, A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery.
Contact information: vadimshirokov@yandex.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>

Alexey V. Zhao — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of Surgery Clinic, JSC “European Medical Center”.
Contact information: alexeyzhao@gmail.com;
129090, Moscow, Shchepkina str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Шишков Вадим Сергеевич — врач-рентгенолог отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vadimshirokov@yandex.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7683-3672>

Чжао Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель хирургической клиники АО «Европейский медицинский центр».
Контактная информация: alexeyzhao@gmail.com;
129090, г. Москва, ул. Щепкина, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>

Submitted: 31.08.2022 Accepted: 17.10.2022 Published: 28.04.2023
Поступила: 31.08.2022 Принята: 17.10.2022 Опубликовано: 28.04.2023