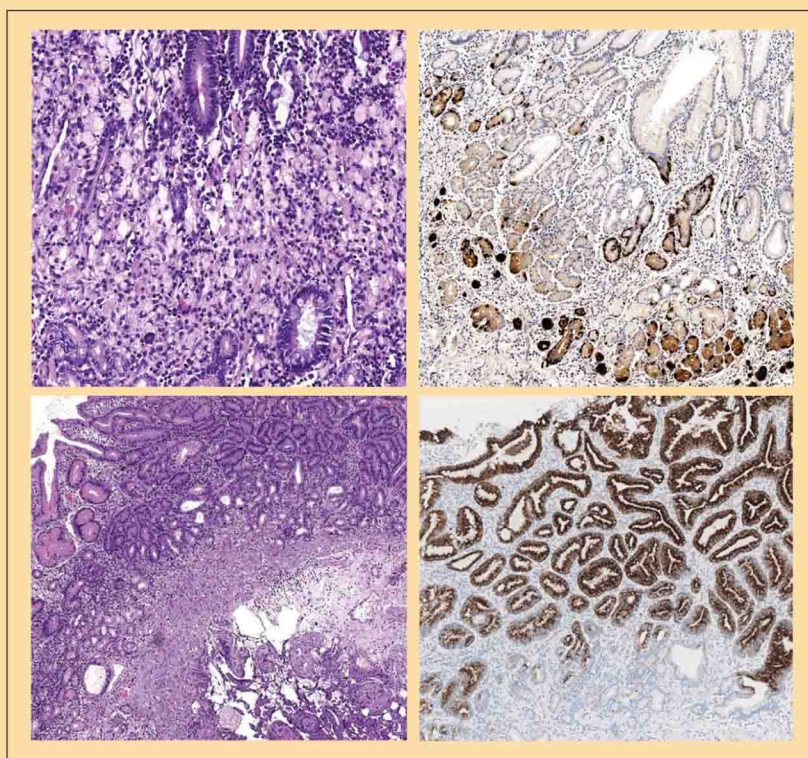


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Дисплазия и ранний рака желудка у пациентов с аутоиммунным гастритом. Пояснения см. на С. 16–33

Dysplasia and early gastric cancer in patients with autoimmune gastritis. See pp. 16–33

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 3 • 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: 2000 экз.

© Российский журнал гастро-

энтерологии, гепатологии,

колопроктологии, 2023

Подписано в печать: 30.06.2023

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

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

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

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

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

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

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

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

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

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

Маммаев Сулейман Нурагитович — 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: 2000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2023

Signed to print: 30.06.2023

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 — Dr. Sci. (Med.), 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 — Dr. Sci. (Med.), professor, Head of Surgery Department, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

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

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 Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

Petr V. Tzar'kov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Surgery Department, Director of Coloproctology and Low Invasive Surgery Clinic, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Dmitriy V. Cherdantsev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Surgical Diseases with a Course of Endoscopy and Endosurgery, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Содержание

Обзоры

- Пятченков М.О., Власов А.А., Щербаков Е.В., Саликова С.П.*
Уремические токсины микробного происхождения:
роль в патогенезе коморбидной патологии у больных хронической болезнью почек7

Оригинальные исследования

- Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Нагорная Д.П., Лапина Т.Л., Лосик Е.А., Пономарев А.Б., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А., Проценко Д.Д., Ивашкин В.Т.*
Клинико-морфологические особенности дисплазии и раннего рака желудка, возникшего на фоне аутоиммунного гастрита16
- Сапожникова Т.В., Парфенов С.А., Есина Т.Е., Сапожников К.В., Смирнов А.Н., Паулов А.А., Ризаханов Д.М., Ризаханова О.А.*
Применение антиоксидантов и когнитивно-бихевиоральной терапии у пациентов с функциональной диспепсией 34
- Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.*
Роль коррекции структурно-функциональных показателей альбумина в контроле асцита у пациентов с декомпенсированным циррозом печени43
- Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Тов Н.Л., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л.*
Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у больных раком поджелудочной железы и больных острым и хроническим панкреатитом49

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А.*
Место диетотерапии в лечении функциональной диспепсии: спорные и нерешенные вопросы61

Клинические наблюдения

- Нежданов К.С., Широкова Е.Н., Шульпекова Ю.О., Островская А.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.*
Пациентка 19 лет с рецидивирующим кожным зудом и желтухой66
- Ищенко Р.В., Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Антипов В.Н.*
Хирургическая стратегия у пациентов с полной транспозицией внутренних органов при раке билиопанкреатоуденальной зоны76

Клинические рекомендации

- Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Барановский А.Ю., Голощапов О.В., Железнова Н.В., Зольникова О.Ю., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Павлов П.В., Перекалина М.В., Писаренко Н.А., Повторейко А.В., Полуэктова Е.А., Секретарева Л.А., Ткачев А.В., Трошкина Ю.М., Трухманов А.С., Ульянов А.И., Филатова С.Г., Цуканов В.В., Шифрин О.С.*
Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C.difficile*)- ассоциированной болезни у взрослых85

Contents

Reviews

- Mikhail O. Pyatchenkov, Andrey A. Vlasov, Evgeniy V. Sherbakov, Svetlana P. Salikova*
Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile*
Microbial-Derived Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbidities
in Patients with Chronic Kidney Disease7

Original articles

- Alexander S. Tertychnyy, Nano V. Pachuashvili, Darina P. Nagornaya, Tatiana L. Lapina, Ekaterina A. Losik, Andrey B. Ponomarev, Pavel V. Pavlov, Andrey P. Kiryukhin, Aleksandr A. Fedorenko, Dmitry D. Protsenko, Vladimir T. Ivashkin*
Clinical and Morphological Features of Dysplasia and Early Gastric Cancer
in the Patients with Autoimmune Gastritis16
- Tatyana V. Sapozhnikova, Sergey A. Parfenov, Tatiana E. Yesina, Kirill V. Sapozhnikov, Anton N. Smirnov, Alexey A. Paulov, Daniil M. Rizakhanov, Olga A. Rizakhanova*
Antioxidants and Cognitive-Behavioral Therapy
in Patients with Functional Dyspepsia34
- Anastasia A. Turkina, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin*
The Role of Correcting Structural and Functional Albumin Properties
in Ascites Control in Decompensated Cirrhotic Patients43
- Irina N. Grigor'eva, Olga V. Efimova, Nikita L. Tov, Tatiana S. Suvorova, David L. Nepomnyashchikh*
Metabolic Risk Factors and Their Impact on Quality of Life in Patients
with Pancreatic Cancer, Acute or Exacerbated Chronic Pancreatitis49

National college of gastroenterology, hepatology

- Arkadiy A. Sheptulin, Svetlana S. Kardasheva, Anastasya A. Kurbatova*
Diet in the Management of Functional Dyspepsia:
Controversial and Unresolved Issues61

Clinical cases

- Kirill S. Nezhdanov, Elena N. Shirokova, Yuliya O. Shulpekova, Anna S. Ostrovskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin*
A 19-year-old Patient with Recurrent Pruritus and Jaundice66
- Roman V. Ischenko, Yuri V. Ivanov, Alexander V. Smirnov, Vasiliy N. Antipov*
Surgical Strategy in Patients with Complete Transposition of Internal Organs
in Cancer of the Biliopancreatoduodenal Zone76

Clinical guidelines

- Vladimir T. Ivashkin, Olga S. Lyashenko, Oksana M. Drapkina, Olga P. Alexeeva, Sergei A. Alekseenko, Dmitry N. Andreev, Andrey Yu. Baranovsky, Oleg V. Goloshchapov, Natalia V. Zheleznova, Oxana Yu. Zolnikova, Irina L. Kiliaritskaia, Natalya V. Korochanskaya, Tatiana L. Lapina, Igor V. Maev, Roman V. Maslennikov, Roman G. Myazin, Pavel V. Pavlov, Marina G. Perekalina, Nikita A. Pisarenko, Anastasia V. Povtoreyko, Elena A. Poluektova, Lada A. Sekretareva, Alexander V. Tkachev, Yuliya M. Troshkina, Alexander S. Trukhmanov, Anatoly I. Ulyanin, Svetlana G. Filatova, Vladislav V. Tsukanov, Oleg S. Shifrin*
Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study
of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association
and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases
on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated
Disease in Adults85

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>
УДК 616.61-036.12-06:616.63-008.6



Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек

М.О. Пятченков*, А.А. Власов, Е.В. Щербаков, С.П. Саликова

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель публикации. Проанализировать значение уремиических токсинов микробного происхождения (УТМП) в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

Основные положения. Повышенная экскреция продуктов азотистого обмена в кишечник при ХБП ассоциирована с уремическим дисбиозом, изменениями метаболической активности микробиоты и синдромом повышенной эпителиальной проницаемости кишечника, которые во многом обуславливают накопление во внутренних средах организма УТМП: индоксил сульфата, р-крезил сульфата, триметиламин-N-оксида и др. Результаты исследований последних лет позволяют рассматривать эти соединения в качестве самостоятельного фактора риска неблагоприятных исходов у лиц с ХБП вследствие прогрессирования дисфункции почек до терминальной стадии, а также частых сердечно-сосудистых, неврологических, минерально-костных, алиментарных и других осложнений.

Выводы. УТМП являются одними из ключевых модуляторов перекрестной патогенетической взаимосвязи между кишечником и почками. Воздействие на кишечную микробиоту можно считать перспективной стратегией предупреждения осложнений, связанных с уремией.

Ключевые слова: уремиические токсины, микробиота, хроническая болезнь почек, коморбидная патология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пятченков М.О., Власов А.А., Щербаков Е.В., Саликова С.П. Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>

Microbial-Derived Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbidities in Patients with Chronic Kidney Disease

Mikhail O. Pyatchenkov*, Andrey A. Vlasov, Evgeniy V. Sherbakov, Svetlana P. Salikova

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to analyze the significance of microbial-derived uremic toxins (MDUT) in the pathogenesis of comorbidities in patients with chronic kidney disease (CKD).

Key findings. Increased excretion of nitrogen metabolism products into the intestines of patients with CKD is associated with uremic dysbiosis, changes in the metabolic activity of the gut microbiota and the leaky gut syndrome, which largely cause the accumulation of MDUT in the internal environment of the body: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate, trimethylamine-N-oxide, etc. The results of recent studies allow to consider these metabolites as an independent risk factor for adverse outcomes in people with CKD due to the progression of renal dysfunction to the terminal stage, as well as frequent cardiovascular, neurological, bone mineral, nutritional and other complications.

Conclusion. MDUT are one of the key modulators of the pathogenetic relationship between the gut and kidneys. Therapeutic manipulations with intestinal microbiota can be considered a promising strategy for preventing complications associated with uremia.

Keywords: uremic toxins, gut microbiota, chronic kidney disease, comorbidities

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

For citation: Pyatchenkov M.O., Vlasov A.A., Sherbakov E.V., Salikova S.P. Microbial-Derived Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbidities in Patients with Chronic Kidney Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(7):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>

Введение

По мере снижения скорости клубочковой фильтрации способность почек выводить продукты метаболизма постепенно снижается, что приводит к накоплению в организме различных соединений, называемых уремическими токсинами (УТ) [1]. В зависимости от места происхождения УТ классифицируются на эндогенные, экзогенные или микробные [2].

Метаболомные исследования позволили установить, что у больных с хронической болезнью почек (ХБП) значительная часть УТ вырабатывается именно при участии кишечной микробиоты [3, 4]. Среди всех идентифицированных к настоящему времени уремических токсинов микробного происхождения (УТМП) наиболее изученными являются индоксил сульфат (ИС), p-крезил сульфат (ПКС), триметиламин-N-оксид (ТМАО), индол-3-уксусная кислота (ИУК), p-крезил глюкуронид и фенилацетилглутамин [5]. Показано, что УТМП проявляют биологическую активность и, следовательно, могут оказывать патогенное воздействие на различные типы клеток. У лиц с ХБП уровни УТМП и их предшественников повышаются пропорционально снижению функции почек, а также тесно связаны с риском неблагоприятных исходов вследствие частых сердечно-сосудистых, неврологических, минерально-костных, алиментарных и других осложнений [1, 6]. Эти органоспецифические эффекты опосредованы различными молекулярными механизмами и сигнальными путями: рецептор арильных углеводов (AhR) / ядерный фактор-кВ (NF-кВ); протеинкиназы, активируемые митогенами (МАРК); коактиватор 1-альфа-рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1 α); гемооксигеназа-1 (НО-1); ядерный фактор эритроидного происхождения 2-го типа (Nrf2); связанный с Runt транскрипционный фактор 2 (RUNX2); костный морфогенетический белок 2 (BMP2); фактор транскрипции Sp7 (Osterix); сигнальный путь Notch; эффекторы аутофагии; микроРНК; активные формы кислорода [7].

В настоящем обзоре кратко представлены актуальные результаты клинических и экспериментальных исследований, демонстрирующие возможную патогенетическую роль УТМП в прогрессировании почечной недостаточности, а также развитии коморбидной патологии у больных ХБП.

Нарушение микробиоты при уремии

Учитывая ключевую роль почек в поддержании нормальных физиологических реакций организма, закономерно, что нарушение их функции неизбежно отражается на работе других органов и систем, включая кишечную микробиоту [8]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что у больных с различными нефропатиями кишечная микробиота претерпевает трансформацию из симбиотического состояния в дисбиотическое,

что сопровождается изменениями ее метаболической активности [9].

Установлено, что при ХБП, по сравнению со здоровыми лицами, происходит увеличение на уровне типа количества протеобактерий при одновременном снижении актинобактерий и фирмикут. На уровне семейства наблюдается возрастание числа энтеро- и коринебактерий, на уровне рода — энтерококков и клостридий. По мере прогрессирования ХБП отмечается тенденция к усилению выявленных изменений микробиоты кишечника, а также их различий в зависимости от этиологической причины почечной недостаточности и варианта заместительной терапии функции почек (гемодиализ, перитонеальный диализ или трансплантация почки) [10].

Снижение экскреции продуктов азотистого обмена с мочой, главным среди которых является мочевины, приводит к повышению их поступления в желудочно-кишечный тракт, что вызывает адаптивную колонизацию бактериальных семейств, экспрессирующих уреазу, уриказу, триптофаназу и другие ферменты, образующие УТ [11]. Под влиянием микробной уреазы мочевины подвергается гидролизу с образованием большого количества гидроксида аммония, вследствие чего происходит увеличение рН внутрипросветного содержимого кишки, раздражение и локальная лейкоцитарная инфильтрация ее слизистой оболочки, а также гиперпродукция цитокинов с последующим нарушением структуры и целостности каркасных и трансмембранных белков плотных контактов между соседними энтероцитами кишечного эпителия [12]. Эффекты уремии усугубляются на фоне характерных для больных ХБП строгих диетических ограничений, медикаментозной полипрагмазии, малоподвижного образа жизни, ограничения потребления жидкости и расстройства моторики кишки.

Поступление в дистальные отделы не всосавшихся в тонком кишечнике ароматических аминокислот и пролиферация протеолитических видов бактерий способствуют усиленной генерации УТМП [13]. Установлено, что именно в результате бактериального катаболизма триптофана, фенилаланина, тирозина и четвертичных аминов (бетаин, L-карнитин и фосфатидилхолин) образуются предшественники ИС, ПКС и ТМАО [14]. Кроме того, у пациентов с ХБП отмечается снижение числа бактерий, синтезирующих короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые обладают широким спектром иммунорегуляторных и метаболических функций [15].

Конечным результатом вышеперечисленных изменений является развитие синдрома повышенной эпителиальной проницаемости кишки с неконтролируемым транспортом в кровоток целого ряда иммуногенных веществ, генерируемых аберрантной микробиотой, а также активацией хронического системного воспаления и оксидативного стресса,

представляющих собой универсальные механизмы развития многих заболеваний [16, 17].

Системные эффекты уремических токсинов микробного происхождения

В настоящее время не вызывает сомнения, что нарушение кишечной микробиоты является важным звеном патогенеза распространенных социально значимых заболеваний, таких как ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология и ХБП [5, 18–20]. В качестве одного из ключевых модуляторов связи дисбиотических нарушений с возникновением и прогрессированием этих заболеваний рассматриваются УТМП, восприимчивость различных тканей к которым определяется типом УТ, их концентрацией в интерстиции, перфузией в тканях и клеточной проницаемостью [21]. В отличие от бактерий и их эндотоксинов, индуцирующих воспаление и синтез активных форм кислорода, неблагоприятные эффекты УТМП обусловлены в том числе их прямым воздействием на клетки [5, 7]. Установлено, что некоторые УТ, в частности конечные продукты гликирования (AGEs), оказывают влияние на выживаемость, процессы миграции и дифференцировки эндотелиоцитов посредством взаимодействия со специфическими поверхностными рецепторами (RAGE) [5]. В работе Н. Watanabe et al. было показано, что поглощение эпителиальными клетками почечных канальцев ряда УТ (ИС и ПКС) может быть опосредовано транспортерами органических анионов (OAT1 и OAT3) [22]. Способность ИС воздействовать на широкий спектр мишеней в значительной степени зависит именно от возможности его транспортировки через плазматическую мембрану и цитоплазматических контактов с AhR [21]. Кроме того, у больных с терминальной почечной недостаточностью низкомолекулярная водорастворимая молекула ТМАО эффективно удаляется с помощью диализа в отличие от связанных с белками ИС и ПКС [23]. Таким образом, внутриклеточное накопление УТМП или изменения их токсикокинетики при ХБП могут быть ассоциированы с различной степенью негативных эффектов, описанных ниже.

Уремические токсины микробного происхождения и прогрессирование ХБП

Растущее число публикаций указывает на важную роль УТМП в прогрессировании почечной недостаточности. Установлено, что накопление ИС в клетках почечных канальцев нарушает их антиоксидантную систему, а также усиливает почечную экспрессию генов тканевого ингибитора металлопротеиназ, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF) и коллагена типа I альфа-1, участвующих в тубулоинтерстициальном фиброзе [8, 24]. В экспериментальной работе О. Ichii et al. при изучении токсического действия ИС на клеточные элементы почек были обнаружены выраженные

патологические изменения подоцитов, включающие сморщивание гломерулярной базальной мембраны, стирание их отростков и образование цитоплазматических вакуолей [25]. Доказано также значимое влияние на структурно-функциональное состояние почечной ткани и других УТМП. В ряде исследований указывается, что ПКС и ТМАО у экспериментальных животных с ХБП способствуют усилению тубулоинтерстициального фиброза и дисфункции почек [26, 27]. ИУК, синтезируемая кишечными бактериями из триптофана, оказывает схожие эффекты путем индукции провоспалительного фермента циклооксигеназы-2 и окислительного стресса [28]. Важным нефротоксичным механизмом УТМП, по-видимому, может служить эпигенетическая модификация ими некоторых специфических генов. Показано, что ИС и ПКС участвуют в ремоделировании почечной ткани, снижая экспрессию ренопротективного фактора *klotko* в почечных канальцах [29, 30]. Повышенные уровни УТМП позволяют прогнозировать у больных ХБП дальнейшее прогрессирование почечной недостаточности, сердечно-сосудистые события и смертность от всех причин [31–33].

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания служат одной из ведущих причин повышенной смертности больных ХБП. Это объясняется высокой распространенностью как традиционных, так и атипичных факторов сердечно-сосудистого риска, среди которых нарушение кишечной микробиоты, УТМП и воспаление считаются наиболее значимыми [34]. Продукты аномального микробного метаболизма в высоких концентрациях оказывают прямое токсическое действие на кардиомиоциты, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, участвуя в ремоделировании сердца и сосудов, в патогенезе атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности. Данные, полученные в экспериментах *in vitro*, свидетельствуют, что ИС стимулирует синтез коллагена фибробластами сердца и гипертрофию кардиомиоцитов. Предполагают, что эти эффекты опосредуются активацией митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) и NF- κ B сигнального пути [35]. Установлено, что существенные структурно-функциональные изменения в миокарде происходят и при воздействии ПКС. ПКС у крыс с экспериментальной ХБП приводил к увеличению коэффициента апоптоза кардиомиоцитов вследствие повышения активности каспазы-3, а также продукции активных форм кислорода и НАДФН-оксидазы [36].

Дисбиоз кишечной микробиоты способствует развитию одного из наиболее важных факторов риска ХБП — артериальной гипертензии. N. Oshima et al. показали, что различные типы УТ, в том числе ИС, активируют пресимпатические нейроны в ростральном вентролатеральном веществе продолговатого мозга — ключевой области,

регулирующей артериальное давление [37]. В ряде работ продемонстрировано, что у больных ХБП высокий уровень ИС был связан с гипертрофией миокарда левого желудочка, удлинением интервала QT, повышенным риском возникновения сердечной недостаточности, а также служит сильным предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [38].

В настоящее время имеются веские доказательства роли УТМП в ускорении прогрессирования эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и сосудистой кальцификации как результата индукции системного воспаления и оксидативного стресса [39]. У пациентов с различными стадиями ХБП выявлена связь между содержанием некоторых УТМП (ИС, ПКС) и толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, скоростью каротидно-бедренной пульсовой волны, степенью кальцификации аорты [40]. Установлено, что ИС может подавлять опосредованную эндотелиальными клетками-предшественниками неоваскуляризацию ишемизированных тканей, усиливать агрегацию тромбоцитов и образование тромбов [41]. Показано, что у больных ХБП более высокие уровни ПКС в сыворотке крови значимо коррелируют с тяжестью коронарного атеросклероза, наличием патологии периферических артерий и дисфункцией сосудистого доступа для гемодиализа [42, 43]. Наиболее убедительные в этом отношении данные в настоящее время получены для ТМАО, более высокая концентрация которого, согласно результатам систематического обзора, была связана с повышенным риском основных неблагоприятных кардиоваскулярных событий, а также общей и сердечно-сосудистой смертностью [33]. Таким образом, индивидуальные и комбинированные патофизиологические механизмы с участием УТМП могут лежать в основе развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии у лиц с ХБП.

Нутритивный статус. Саркопения

Кишечная микробиота необходима для нормального метаболизма питательных веществ и поддержания энергетического баланса организма. Следовательно, дисбактериоз может вносить значительный вклад в развитие нутриционных нарушений у больных ХБП. Кишечная микрофлора влияет на состояние питания организма-хозяина через микробные метаболиты, системное воспаление, регуляцию аппетита, ацидоз и различные гормональные нарушения. В исследовании J. Nu et al. было определено, что у пациентов, находящихся на диализе, антропометрические показатели, включающие индекс массы тела, окружность плеча, окружность мышц плеча и силу захвата кисти, отрицательно коррелировали с уровнем условно патогенных бактерий (*Escherichia* spp.), участвующих в синтезе УТ [44]. L. Caldiroli et al. при обследовании пожилых больных с прогрессирующей ХБП выявили связь между содержанием ПКС и синдромом белково-энергетической недостаточности [45].

В настоящее время получены доказательства, что УТМП вовлечены в патогенез уремической саркопии. Результаты ряда экспериментальных работ свидетельствуют о влиянии УТМП на структурно-функциональное состояние скелетной мышечной ткани. E. Sato et al. при моделировании аденин-индуцированной ХБП обнаружили значимое повышение концентрации ИС и ПКС в скелетных мышцах мышей и установили линейную корреляцию между их уровнем и тяжестью мышечной атрофии [46]. Показано, что ИС может оказывать прямое токсическое воздействие на миоциты, снижая их жизнеспособность и увеличивая апоптоз клеток [47], а также нарушать мембранный потенциал митохондрий с развитием митохондриальной дисфункции вследствие ослабления экспрессии PGC-1 α и индуцирования аутофагии [48]. Кроме того, УТМП способны снижать функциональную активность миоцитов за счет преждевременного прекращения их дифференцировки и уменьшения образования миотрубочек или возникновения их структурных аномалий [49].

Результаты клинических исследований, посвященных этой теме, носят противоречивый характер и различаются в зависимости от типа изучаемого УТ [50, 51]. Нельзя не отметить, что для ИС и ПКС убедительных данных, свидетельствующих о наличии прямой тесной связи между их уровнем и тяжестью потери скелетной мускулатуры у пациентов с ХБП, выявлено не было [46, 52].

Минерально-костные нарушения

Все больше данных указывают на то, что повышенные уровни УТМП могут играть немаловажную роль в патогенезе минерально-костных нарушений у больных ХБП, нарушая процессы остеобластогенеза и остеокластогенеза, ингибируя минерализацию кости, активность щелочной фосфатазы, транскрипцию коллагена I типа и экспрессию других генов, связанных с формированием кости [38, 53]. Известно, что уремическая среда ухудшает реакцию костей на действие паратиреоидного гормона (ПТГ), который можно рассматривать как «немикробный УТ» [54]. J. Hirata et al. установили, что у крыс после паратиреоидэктомии пищевые добавки с индолом повышают уровень ИС в крови и приводят к дальнейшему ремоделированию кости [55]. Кроме того, было доказано, что концентрация ИС у гемодиализных больных отрицательно коррелирует с маркерами костеобразования независимо от уровня интактного ПТГ [56]. Эти данные свидетельствуют о том, что УТМП могут усугублять низкий метаболизм костной ткани за счет ингибирования образования кости через механизмы, не связанные с резистентностью скелета к ПТГ. У лиц на додиализных стадиях ХБП обнаружена взаимосвязь между содержанием ИС, сывороточным фактором роста фибробластов-23 (FGF23) и объемом костного фиброза [57, 58]. Другое исследование показало, что у 154 пациентов со 2–5-й

стадиями ХБП уровень сывороточного склеростина (предиктор повышенного риска переломов) независимо коррелирует с концентрацией ИС, ПКС и $\beta 2$ микроглобулина [59].

Таким образом, при ХБП УТМП могут модифицировать минеральный метаболизм костей. Однако точные механизмы этого влияния остаются в значительной степени неизвестными и требуют дальнейшего изучения.

Анемия

Накопление УТМП в крови приводит к нарушению синтеза эритропоэтина (ЭПО) перитубулярными фибробластами почек вследствие подавления транскрипции гена ЭПО [60]. Кроме того, ИС ингибирует активацию фактора, индуцируемого гипоксией (HIF), который служит ключевым регулятором гипоксической продукции ЭПО [61]. Другим возможным механизмом для объяснения индуцированной УТМП анемии, описанной в исследовании Y. Adelibieke et al., является подавление внутриклеточных путей активации рецепторов ЭПО, что может способствовать их резистентности к ЭПО [62]. Установлено, что *in vitro* ИС стимулирует эритроцитоз (запрограммированную гибель эритроцитов) [63], а также нарушает метаболизм железа, участвуя в регуляции синтеза гепсидина [64]. Между тем обсервационные исследования не показали какой-либо связи между уровнем УТМП и анемией у больных, получающих лечение диализом [65]. Последующие работы в данном направлении должны определить точную роль УТМП в развитии нефрогенной анемии.

Когнитивная дисфункция

Несмотря на буферную функцию гематоэнцефалического барьера, снижение поврежденными почками клиренса УТМП приводит к их постепенному накоплению в тканях головного мозга [46]. Там они оказывают прямое нейротоксическое действие с прогрессированием у больных ХБП когнитивных расстройств [7]. ИС также обнаруживается в спинномозговой жидкости [66]. Исследования *in vitro* показали, что как низкомолекулярные, так и связанные с белками УТ снижают жизнеспособность нейрональных клеток путем индукции воспаления, окислительного стресса и апоптоза [67, 68]. У мышей с экспериментально воспроизведенной ХБП повышение уровня ИС в стволе головного мозга ассоциировано с уменьшением содержания нейротрансмиттеров (нораэпинефрин, серотонин и дофамин), что проявляется различными нейроповеденческими расстройствами, включающими апатичное поведение, повышенную чувствительность к стрессу, снижение двигательной и исследовательской активности, нарушение пространственной памяти и координации движений [69]. Помимо прямых нейротоксических эффектов, УТМП играют важную роль в патогенезе цереброваскулярных заболеваний вследствие влияния на тонус сосудов и уровень

артериального давления [34]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция и нарушения системы гемостаза, индуцированные УТ, могут вызывать церебральную микрососудистую дисфункцию, являющуюся частой причиной значительной доли случаев деменции и инсульта [39]. В клинических исследованиях было доказано, что более высокие сывороточные уровни ИС и ИУК у лиц ХБП повышают риск различных когнитивных расстройств и деменции [7, 39, 70].

Другие органические поражения

В настоящее время обсуждается возможное участие УТМП в развитии различных метаболических нарушений, часто сопровождающих ХБП. L. Koppe et al. показали, что ПКС индуцировал резистентность к инсулину в культивируемых мышечных и жировых клетках. Внутривенные инъекции ПКС в течение 4 недель мышам с нормальной функцией почек аналогичным образом вызывали инсулинорезистентность с эктопическим перераспределением липидов в скелетных мышцах и печени [71]. У крыс с субтотальной нефрэктомией накопление в жировой ткани ИС сопровождается окислительным стрессом, повышением содержания продуктов перекисного окисления липидов и нарушением передачи сигналов инсулина [72]. Гепатотоксичное действие УТМП проявляется в их способности *in vitro* активировать апоптоз гепатоцитов [73]. Патогенные эффекты УТМП, вероятно, связаны с развитием уремического зуда у больных на конечных стадиях ХБП, поскольку увеличение дозы диализа, использование высокопоточных диализаторов и биосовместимых мембран часто приводит к улучшению симптомов [74]. По некоторым данным, ИС также может выступать в качестве медиатора, участвующего в повреждении легочной ткани при почечной недостаточности [75].

Результаты многочисленных работ свидетельствуют, что изменение диеты, прием препаратов, нормализующих кишечную микрофлору (пребиотики, пробиотики, синбиотики), а также сорбентов (препарат активированного угля АСТ-120) и некоторые другие терапевтические вмешательства могут существенно снизить уровень УТМП и активность хронического системного воспаления у больных ХБП [6, 8, 12, 17]. Хотя некоторые из этих подходов кажутся многообещающими и косвенно подтверждают патогенную роль УТМП, в настоящее время ни один из них не показал значимого влияния на сердечно-сосудистые исходы или смертность в рандомизированных контролируемых исследованиях и поэтому не может быть рекомендован для клинического применения.

Заключение

Достижения современной науки позволили установить, что УТМП являются одними из ключевых модуляторов перекрестной патогенетической взаимосвязи между кишечником и почками,

а попытка снизить их концентрацию представляется разумной стратегией для предупреждения осложнений, связанных с уреимией. В этом контексте воздействие на кишечную микробиоту может стать широкодоступным неинвазивным методом терапии с потенциальным охватом большого числа

пациентов. Тем не менее необходимы дальнейшие масштабные клинические исследования, чтобы подтвердить безопасность и эффективность этих подходов к улучшению исходов и выживаемости пациентов с ХБП.

Литература / References

1. Vanholder R., Fouque D., Glorieux G., Heine G.H., Kanbay M., Mallamaci F., et al. European Renal Association European Dialysis; Transplant Association (ERA-EDTA) European Renal; Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group. Clinical management of the uremic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(4):360–73. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00033-4
2. Koppe L., Fouque D., Soulage C.O. The role of gut microbiota and diet on uremic retention solutes production in the context of chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2018;10(4):155. DOI: 10.3390/toxins10040155
3. Aronov P.A., Luo F.J., Plummer N.S., Quan Z., Holmes S., Hostetter T.H., et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1769–76. DOI: 10.1681/ASN.2010121220
4. Mishima E., Fukuda S., Mukawa C., Yuri A., Kanemitsu Y., Matsumoto Y., et al. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int.* 2017;92(3):634–45. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.011
5. Vanholder R., Pletinck A., Schepers E., Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. *Toxins (Basel).* 2018;10(1):33. DOI: 10.3390/toxins10010033
6. Kim S.M., Song I.H. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2020;35(6):1305–16. DOI: 10.3904/kjim.2020.411
7. Chao C.T., Lin S.H. Uremic toxins and frailty in patients with chronic kidney disease: A molecular insight. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6270. DOI: 10.3390/ijms22126270
8. Rysz J., Franczyk B., Lawiński J., Olszewski R., Ciałkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins (Basel).* 2021;13(4):252. DOI: 10.3390/toxins13040252
9. Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. *Нефрология.* 2018;22(4):57–73. [Lukichev B.G., Rumyantsev A.S., Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney disease. Message one. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018;22(4):57–73 (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73
10. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri N.D. Altered microbiome in chronic kidney disease: Systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(5):509–22. DOI: 10.1042/CS20171107
11. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z., Pahl M., Andersen G.L., Vaziri N.D. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014;39(3):230–7. DOI: 10.1159/000360010
12. Vaziri N., Zhao Y., Pahl M. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):737–46. DOI: 10.1093/ndt/gfv095
13. Mafrá D., Borges N.A., Cardozo L.F.M.F., Anjos J.S., Black A.P., Moraes C., et al. Red meat intake in chronic kidney disease patients: Two sides of the coin. *Nutrition.* 2018;46:26–32. DOI: 10.1016/j.nut.2017.08.015
14. Joossens M., Faust K., Gryp T., Nguyen A.T.L., Wang J., Eloit S., et al. Gut microbiota dynamics and uremic toxins: One size does not fit all. *Gut.* 2019;68(12):2257–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317561
15. Пятченков М.О., Марков А.Г., Румянцев А.Ш. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть I. *Нефрология.* 2022;26(1):10–26. [Pyatchenkov M.O., Markov A.G., Rumyantsev A.S. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2022;26(1):10–26 (In Russ.)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26
16. Glorieux G., Gryp T., Perna A. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2020;12(4):245. DOI: 10.3390/toxins12040245
17. Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Щербаков Е.В., Марков А.Г. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть II. *Нефрология.* 2022;26(2):46–64. [Pyatchenkov M.O., Rumyantsev A.S., Sherbakov E.V., Markov A.G. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2022;26(2):46–64 (In Russ.)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-46-64
18. Yang G., Wei J., Liu P., Zhang Q., Tian Y., Hou G., et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism.* 2021;117:154712. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154712
19. Chakaroun R.M., Massier L., Kovacs P. Gut microbiome, intestinal permeability, and tissue bacteria in metabolic disease: Perpetrators or bystanders? *Nutrients.* 2020;12(4):1082. DOI: 10.3390/nu12041082
20. Novakovic M., Rout A., Kingsley T., Kirchoff R., Singh A., Verma V., et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World J Cardiol.* 2020;12(4):110–22. DOI: 10.4330/wjcv12.i4.110
21. Graboski A.L., Redinbo M.R. Gut-derived protein-bound uremic toxins. *Toxins (Basel).* 2020;12(9):590. DOI: 10.3390/toxins12090590
22. Watanabe H., Miyamoto Y., Otagiri M., Maruyama T. Update on the pharmacokinetics and redox properties of protein-bound uremic toxins. *J Pharm Sci.* 2011;100(9):3682–95. DOI: 10.1002/jps.22592
23. Bain M.A., Faull R., Fornasini G., Milne R.W., Evans A.M. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(5):1300–4. DOI: 10.1093/ndt/gfk056
24. Miyazaki T., Ise M., Seo H., Niwa T. Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF-beta 1, TIMP-1 and pro-alpha 1(I) collagen in uremic rat kidneys. *Kidney Int Suppl.* 1997;62:S15–22.
25. Ichii O., Otsuka-Kanazawa S., Nakamura T., Ueno M., Kon Y., Chen W., et al. Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand. *PLoS One.* 2014;9(9):e108448. DOI: 10.1371/journal.pone.0108448
26. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatista-Boyle B., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015;116(3):448–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
27. Watanabe H., Miyamoto Y., Honda D., Tanaka H., Wu Q., Endo M., et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int.* 2013;83(4):582–92. DOI: 10.1038/ki.2012.448

28. Satoh M., Hayashi H., Watanabe M., Ueda K., Yamato H., Yoshioka T., et al. Uremic toxins overload accelerates renal damage in a rat model of chronic renal failure. *Nephron Exp Nephrol.* 2003;95(3):e111–8. DOI: 10.1159/000074327
29. Sun C.Y., Chang S.C., Wu M.S. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int.* 2012;81(7):640–50. DOI: 10.1038/ki.2011.445
30. Shimizu H., Bolati D., Adijiang A., Adelibieke Y., Mutelefu G., Enomoto A., et al. Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor- κ B. *Am J Nephrol.* 2011;33(4):319–24. DOI: 10.1159/000324885
31. Dou L., Sallée M., Cerini C., Poitevin S., Gondouin B., Jourde-Chiche N., et al. The cardiovascular effect of the uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):876–87. DOI: 10.1681/ASN.2013121283
32. Wu I.W., Hsu K.H., Lee C.C., Sun C.Y., Hsu H.J., Tsai C.J., et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):938–47. DOI: 10.1093/ndt/gfq580
33. Sanchez-Gimenez R., Ahmed-Khodja W., Molina Y., Peiró O.M., Bonet G., Carrasquer A., et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: A systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients.* 2022;14(13):2654. DOI: 10.3390/nu14132654
34. Huang Y., Xin W., Xiong J., Yao M., Zhang B., Zhao J. The intestinal microbiota and metabolites in the gut-kidney-heart axis of chronic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2022;13:837500. DOI: 10.3389/fphar.2022.837500
35. Lekawanvijit S., Adrahtas A., Kelly D.J., Kompa A.R., Wang B.H., Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J.* 2010;31(14):1771–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp574
36. Han H., Zhu J., Zhu Z., Ni J., Du R., Dai Y., et al. p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(6):e001852. DOI: 10.1161/JAHA.115.001852
37. Oshima N., Onimaru H., Matsubara H., Uchida T., Watanabe A., Takechi H., et al. Uric acid, indoxyl sulfate, and methylguanidine activate bulbospinal neurons in the RVLM via their specific transporters and by producing oxidative stress. *Neuroscience.* 2015;304:133–45. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.055
38. Fujii H., Goto S., Fukagawa M. Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfunction. *Toxins (Basel).* 2018;10(5):202. DOI: 10.3390/toxins10050202
39. Assem M., Lando M., Grissi M., Kamel S., Massy Z.A., Chillon J.M., et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. *Toxins (Basel).* 2018;10(7):303. DOI: 10.3390/toxins10070303
40. Rodrigues F.G., Ormanji M.S., Heilberg I.P., Baker S.J.L., de Borst M.H. Interplay between gut microbiota, bone health and vascular calcification in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(9):e13588. DOI: 10.1111/eci.13588
41. Obokata M., Kurosawa K., Ishida H., Ito K., Ogawa T., Ando Y., et al. Echocardiography-based pressure-volume loop assessment in the evaluation for the effects of indoxyl sulfate on cardiovascular function. *J Echocardiogr.* 2019;17(1):35–43. DOI: 10.1007/s12574-018-0385-5
42. Wang C.P., Lu L.F., Yu T.H., Hung W.C., Chiu C.A., Chung F.M., et al. Serum levels of total p-cresylsulphate are associated with angiographic coronary atherosclerosis severity in stable angina patients with early stage of renal failure. *Atherosclerosis.* 2010;211(2):579–83. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.036
43. Lin C.J., Pan C.F., Liu H.L., Chuang C.K., Jayakumar T., Wang T.J., et al. The role of protein-bound uremic toxins on peripheral artery disease and vascular access failure in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis.* 2012;225(1):173–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.012
44. Hu J., Zhong X., Liu Y., Yan J., Zhou D., Qin D., et al. Correlation between intestinal flora disruption and protein-energy wasting in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):130. DOI: 10.1186/s12882-022-02762-2
45. Caldiroli L., Armelloni S., Eskander A., Messa P., Rizzo V., Margiotta E., et al. Association between the uremic toxins indoxyl-sulfate and p-cresyl-sulfate with sarcopenia and malnutrition in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Exp Gerontol.* 2021;147:111266. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111266
46. Sato E., Saigusa D., Mishima E., Uchida T., Miura D., Morikawa-Ichinose T., et al. Impact of the oral adsorbent AST-120 on organ-specific accumulation of uremic toxins: LC-MS/MS and MS imaging techniques. *Toxins (Basel).* 2017;10(1):19. DOI: 10.3390/toxins10010019
47. Rodrigues G.G.C., Dellè H., Brito R.B.O., Cardoso V.O., Fernandes K.P.S., Mesquita-Ferrari R.A., et al. Indoxyl sulfate contributes to uremic sarcopenia by inducing apoptosis in myoblasts. *Arch Med Res.* 2020;51(1):21–9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.12.020
48. Enoki Y., Watanabe H., Arake R., Fujimura R., Ishiodori K., Imafuku T., et al. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8(5):735–47. DOI: 10.1002/jcsm.12202
49. Changchien C.Y., Lin Y.H., Cheng Y.C., Chang H.H., Peng Y.S., Chen Y. Indoxyl sulfate induces myotube atrophy by ROS-ERK and JNK-MAFbx cascades. *Chem Biol Interact.* 2019;304:43–51. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.02.023
50. Yabuuchi J., Ueda S., Yamagishi S.I., Nohara N., Nagasawa H., Wakabayashi K., et al. Association of advanced glycation end products with sarcopenia and frailty in chronic kidney disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):17647. DOI: 10.1038/s41598-020-74673-x
51. Saoi M., Li A., McGlory C., Stokes T., von Allmen M.T., Phillips S.M., et al. Metabolic perturbations from step reduction in older persons at risk for sarcopenia: Plasma biomarkers of abrupt changes in physical activity. *Metabolites.* 2019;9(7):134. DOI: 10.3390/metabo9070134
52. Margiotta E., Caldiroli L., Callegari M.L., Miragoli F., Zannoni F., Armelloni S., et al. Association of sarcopenia and gut microbiota composition in older patients with advanced chronic kidney disease, investigation of the interactions with uremic toxins, inflammation and oxidative stress. *Toxins (Basel).* 2021;13(7):472. DOI: 10.3390/toxins13070472
53. Shyu J.F., Liu W.C., Zheng C.M., Fang T.C., Hou Y.C., Chang C.T., et al. Toxic effects of indoxyl sulfate on osteoclastogenesis and osteoblastogenesis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(20):11265. DOI: 10.3390/ijms222011265
54. Nii-Kono T., Iwasaki Y., Uchida M., Fujieda A., Hosokawa A., Motojima M., et al. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int.* 2007;71(8):738–43. DOI: 10.1038/sj.ki.5002097
55. Hirata J., Hirai K., Asai H., Matsumoto C., Inada M., Miyaura C., et al. Indoxyl sulfate exacerbates low bone turnover induced by parathyroidectomy in young adult rats. *Bone.* 2015;79:252–8. DOI: 10.1016/j.bone.2015.06.010
56. Goto S., Fujii H., Hamada Y., Yoshiya K., Fukagawa M. Association between indoxyl sulfate and skeletal resistance in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2010;14(4):417–23. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00813.x
57. Barreto F.C., Barreto D.V., Canziani M.E., Tomiyama C., Higa A., Mozar A., et al. Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol.* 2014;36(3):289–96. DOI: 10.5935/0101-2800.20140042
58. Lin C.J., Pan C.F., Chuang C.K., Liu H.L., Sun F.J., Wang T.J., et al. Association of indoxyl sulfate with fi-

- broblast growth factor 23 in patients with advanced chronic kidney disease. *Am J Med Sci.* 2014;347(5):370–6. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3182989f26
59. Desjardins L., Liabeuf S., Oliveira R.B., Louvet L., Kamel S., Lemke H.D., et al.; European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. Uremic toxicity and sclerostin in chronic kidney disease patients. *Nephrol Ther.* 2014;10(6):463–70. DOI: 10.1016/j.nephro.2014.04.002
 60. Chiang C.K., Tanaka T., Inagi R., Fujita T., Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest.* 2011;91(11):1564–71. DOI: 10.1038/labinvest.2011.114
 61. Hamza E., Metzinger L., Metzinger-Le Meuth V. Uremic toxins affect erythropoiesis during the course of chronic kidney disease: A review. *Cells.* 2020;9(9):2039. DOI: 10.3390/cells9092039
 62. Adelibieke Y., Shimizu H., Saito S., Mironova R., Niwa T. Indoxyl sulfate counteracts endothelial effects of erythropoietin through suppression of Akt phosphorylation. *Circ J.* 2013;77(5):1326–36. DOI: 10.1253/circj.cj-12-0884
 63. Ahmed M.S., Abed M., Voelkl J., Lang F. Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC Nephrol.* 2013;14:244. DOI: 10.1186/1471-2369-14-244
 64. Hamano H., Ikeda Y., Watanabe H., Horinouchi Y., Izawa-Ishizawa Y., Imanishi M., et al. The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(4):586–97. DOI: 10.1093/ndt/gfx252
 65. Bataille S., Pelletier M., Sallée M., Berland Y., McKay N., Duval A., et al. Indole 3-acetic acid, indoxyl sulfate and paracresyl-sulfate do not influence anemia parameters in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):251. DOI: 10.1186/s12882-017-0668-5
 66. Sun C.Y., Li J.R., Wang Y.Y., Lin S.Y., Ou Y.C., Lin C.J., et al. Indoxyl sulfate caused behavioral abnormality and neurodegeneration in mice with unilateral nephrectomy. *Aging (Albany NY).* 2021;13(5):6681–701. DOI: 10.18632/aging.202523
 67. Watanabe K., Sato E., Mishima E., Watanabe M., Abe T., Takahashi N., et al. Effect of uremic toxins on hippocampal cell damage: Analysis *in vitro* and in rat model of chronic kidney disease. *Heliyon.* 2021;7(2):e06221. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06221
 68. Lin Y.T., Wu P.H., Tsai Y.C., Hsu Y.L., Wang H.Y., Kuo M.C., et al. Indoxyl sulfate induces apoptosis through oxidative stress and mitogen-activated protein kinase signaling pathway inhibition in human astrocytes. *J Clin Med.* 2019;8(2):191. DOI: 10.3390/jcm8020191
 69. Karbowska M., Hermanowicz J.M., Tankiewicz-Kwedlo A., Kalaska B., Kaminski T.W., Nosek K., et al. Neurobehavioral effects of uremic toxin-indoxyl sulfate in the rat model. *Sci Rep.* 2020;10(1):9483. DOI: 10.1038/s41598-020-66421-y
 70. Liabeuf S., Pepin M., Franssen C.F.M., Viggiano D., Carriazo S., Gansevoort R.T., et al.; CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Cooperative Target). Chronic kidney disease and neurological disorders: Are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant.* 2021;37(Suppl 2):ii33–44. DOI: 10.1093/ndt/gfab223
 71. Koppe L., Pillon N.J., Vella R.E., Croze M.L., Pelletier C.C., Chambert S., et al. p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(1):88–99. DOI: 10.1681/ASN.2012050503
 72. Minakuchi H., Wakino S., Hosoya K., Sueyasu K., Hasegawa K., Shinozuka K., et al. The role of adipose tissue asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway in adipose tissue phenotype and metabolic abnormalities in subtotaly nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(3):413–23. DOI: 10.1093/ndt/gfv367
 73. Deng M., Li X., Li W., Gong J., Zhang X., Ge S., et al. Short-chain fatty acids alleviate hepatocyte apoptosis induced by gut-derived protein-bound uremic toxins. *Front Nutr.* 2021;8:756730. DOI: 10.3389/fnut.2021.756730
 74. Martin C.E., Clotet-Freixas S., Farragher J.F., Hundemer G.L. Have we just scratched the surface? A narrative review of uremic pruritus in 2020. *Can J Kidney Health Dis.* 2020;7:2054358120954024. DOI: 10.1177/2054358120954024
 75. Yabuuchi N., Sagata M., Saigo C., Yoneda G., Yamamoto Y., Nomura Y., et al. Indoxyl sulfate as a mediator involved in dysregulation of pulmonary aquaporin-5 in acute lung injury caused by acute kidney injury. *Int J Mol Sci.* 2016;18(1):11. DOI: 10.3390/ijms18010011

Сведения об авторах

Пятченков Михаил Олегович* — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нефрологии и эффективной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: pyatchenkovMD@yandex.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

Власов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, соискатель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: vlasovandrej@mail.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7915-3792>

Information about the authors

Mikhail O. Pyatchenkov* — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Nephrology and Blood Purification, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: pyatchenkovMD@yandex.ru; 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

Andrey A. Vlasov — Cand. Sci. (Med.), Resident of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: vlasovandrej@mail.ru; 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7915-3792>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Щербаков Евгений Вячеславович — врач-нефролог клиники нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: evgenvmeda@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

Саликова Светлана Петровна — доктор медицинских наук, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Контактная информация: salikova.1966@bk.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>

Evgeniy V. Sherbakov — Nephrologist of the Department of Nephrology and Blood Purification, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: evgenvmeda@mail.ru;
194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

Svetlana P. Salikova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Therapy Department of Postgraduate Education, Kirov Military Medical Academy.

Contact information: salikova.1966@bk.ru;
194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>

Поступила: 10.01.2023 Принята: 01.03.2023 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 10.01.2023 Accepted: 01.03.2023 Published: 30.06.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>
UDC 616.61-036.12-06:616.63-008.6



Microbial-Derived Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbidities in Patients with Chronic Kidney Disease

Mikhail O. Pyatchenkov*, Andrey A. Vlasov, Evgeniy V. Sherbakov, Svetlana P. Salikova

Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to analyze the significance of microbial-derived uremic toxins (MDUT) in the pathogenesis of comorbidities in patients with chronic kidney disease (CKD).

Key findings. Increased excretion of nitrogen metabolism products into the intestines of patients with CKD is associated with uremic dysbiosis, changes in the metabolic activity of the gut microbiota and the leaky gut syndrome, which largely cause the accumulation of MDUT in the internal environment of the body: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate, trimethylamine-N-oxide, etc. The results of recent studies allow to consider these metabolites as an independent risk factor for adverse outcomes in people with CKD due to the progression of renal dysfunction to the terminal stage, as well as frequent cardiovascular, neurological, bone mineral, nutritional and other complications.

Conclusion. MDUT are one of the key modulators of the pathogenetic relationship between the gut and kidneys. Therapeutic manipulations with intestinal microbiota can be considered a promising strategy for preventing complications associated with uremia.

Keywords: uremic toxins, gut microbiota, chronic kidney disease, comorbidities

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

For citation: Pyatchenkov M.O., Vlasov A.A., Sherbakov E.V., Salikova S.P. Microbial-Derived Uremic Toxins: Role in the Pathogenesis of Comorbidities in Patients with Chronic Kidney Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(7):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>

Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек

М.О. Пятченков*, А.А. Власов, Е.В. Щербаков, С.П. Саликова

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель публикации. Проанализировать значение уремических токсинов микробного происхождения (УТМП) в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП).

Основные положения. Повышенная экскреция продуктов азотистого обмена в кишечник при ХБП ассоциирована с уремическим дисбиозом, изменениями метаболической активности микробиоты и синдромом повышенной эпителиальной проницаемости кишечника, которые во многом обуславливают накопление во внутренних средах организма УТМП: индоксил сульфата, р-крезил сульфата, триметиламин-N-оксида и др. Результаты исследований последних лет позволяют рассматривать эти соединения в качестве самостоятельного фактора риска неблагоприятных исходов у лиц с ХБП вследствие прогрессирования дисфункции почек до терминальной стадии, а также частых сердечно-сосудистых, неврологических, минерально-костных, алиментарных и других осложнений.

Выводы. УТМП являются одними из ключевых модуляторов перекрестной патогенетической взаимосвязи между кишечником и почками. Воздействие на кишечную микробиоту можно считать перспективной стратегией предупреждения осложнений, связанных с уремией.

Ключевые слова: уремические токсины, микробиота, хроническая болезнь почек, коморбидная патология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Пятченков М.О., Власов А.А., Щербаков Е.В., Саликова С.П. Уремические токсины микробного происхождения: роль в патогенезе коморбидной патологии у пациентов с хронической болезнью почек. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):7–15. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-7-15>

Introduction

As the glomerular filtration rate decreases, the ability of the kidneys to remove metabolic products gradually decreases, which leads to the accumulation in the body of various substances called uremic toxins (UTs) [1]. Depending on the place of origin, UTs are classified into endogenous, exogenous or microbial [2].

Metabolomic studies have allowed to establish that in patients with CKD, a significant part of UTs is produced precisely with the participation of the intestinal microbiota [3, 4]. Indoxyl sulfate (IS), p-cresol sulfate (PCS), trimethylamine-N-oxide (TMAO), indole-3-acetic acid (IAA), p-cresyl glucuronide and phenylacetylglutamine are the most studied among all the currently identified MDUT [5]. It has been shown that MDUT exhibit biological activity and, therefore, can have a pathogenic effect on various types of cells. In individuals with CKD, the levels of MDUT and their precursors increase in proportion to the decline of kidney function, and are also closely associated with the risk of adverse outcomes due to frequent cardiovascular, neurological, bone mineral, nutritional and other complications [1, 6]. These organ-specific effects are mediated by various molecular mechanisms and signaling pathways, such as aryl hydrocarbon receptor (AhR)/nuclear factor- κ B (NF- κ B); mitogen activated protein kinase (MAPK) signaling; peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1- α (PGC-1 α); heme oxygenase-1 (HO-1); nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2); runt-related transcription factor 2 (RUNX2); bone morphogenic protein 2 (BMP2); transcription factor Sp7 (Osterix); notch signaling; autophagy effectors; microRNAs; and reactive oxygen species induction [7].

This review briefly presents the current results of clinical and experimental studies demonstrating the possible pathogenetic role of MDUT in the progression of renal failure, as well as the development of comorbidities in patients with CKD.

Uremic dysbiosis

Given the key role of the kidneys in maintaining the body's homeostasis, it is natural that a violation of their function inevitably affects the functioning of other organs and systems, including the intestinal microbiota [8]. The results of numerous studies indicate that in patients with various nephropathies, the intestinal microbiota undergoes a transformation from a symbiotic state to a dysbiosis one, which is accompanied by changes in its metabolic activity [9].

It was found that in CKD, compared with healthy individuals, there is an increase in the number of *Proteobacteria* at the type level, while *Actinobacteria* and *Firmicutes* decrease. At the family level, there is an increase in the number of *Enterobacteria* and *Corynebacteria*, at the genus level — *Enterococci* and *Clostridium*. As CKD progresses, there is a tendency to increase the detected changes in the intestinal microbiota, as well as their differences depending on the etiology of renal failure and the variant of renal replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis or kidney transplantation) [10].

A decrease in the excretion of nitrogen metabolism products with urine, the main one among which is urea, leads to an increase in their entry into the gastrointestinal tract, which causes adaptive colonization of bacterial families expressing urease, uricase, tryptophanase and other enzymes involved in the synthesis of UTs [11]. Under the influence of microbial urease, urea undergoes hydrolysis with the formation of a large amount of ammonium hydroxide, resulting in an increase in the pH of the intraluminal contents of the intestine, irritation and local leukocyte infiltration of its mucous membrane, as well as hyperproduction of cytokines with subsequent violation of the structure and integrity of the skeleton and transmembrane proteins of tight junctions between neighboring enterocytes of the intestinal epithelium [12]. The effects of uremia are aggravated against the background of strict dietary restrictions of CKD patients, drug-induced polypharmacy, sedentary lifestyle, fluid intake restrictions and disorders of intestinal motility.

Enhanced generation of MDUT is also contributed by the proliferation of proteolytic bacterial species and entry in the colon of aromatic amino acids not absorbed into the small intestine [13]. It has been established that it is as a result of bacterial catabolism of tryptophan, phenylalanine, tyrosine and quaternary amines (betaine, L-carnitine and phosphatidylcholine) that the precursors of IS, PCS and TMAO are formed [14]. In addition, patients with CKD are characterized by a decrease in the number of bacteria synthesizing short-chain fatty acids, which have a wide range of immunoregulatory and metabolic functions [15].

The result of the above changes is the development of a leaky gut syndrome with uncontrolled transport into the bloodstream of a number of immunogenic substances generated by an aberrant microbiota, as well as activation of chronic systemic inflammation and oxidative stress, which are universal mechanisms for the development of many diseases [16, 17].

System effects of microbial-derived uremic toxins

Currently, there is no doubt that gut dysbiosis is an important factor in the pathogenesis of common socially significant diseases, such as obesity, diabetes mellitus, cardiovascular pathology and CKD [5, 18–20]. MDUT is considered as one of the major modulators of the connection between gut dysbiosis and these diseases occurrence and progression. The susceptibility of various tissues to UTs is determined by their type, interstitial concentration, as well as tissue perfusion and cellular permeability [21]. Unlike bacteria and their endotoxins, which induce inflammation and the synthesis of reactive oxygen species (ROS), the adverse effects of MDUT are caused, including, by their direct effect on cells [5, 7]. It has been established that some UTs, in particular, the advanced glycation end products (AGEs), have an effect on survival, migration and differentiation of endotheliocytes by linking with specific surface receptors (RAGE) [5]. In the study of H. Watanabe et al., it was shown that uptake by the renal tubules' epithelial cells some UTs (IS and PCS) can be mediated by organic anion transporters (OAT1 and OAT3) [22]. The ability of IS to affect a wide range of targets largely depends on the possibility of its transport through the plasma membrane and cytoplasmic contacts with AhR [21]. In addition, in patients with end stage renal disease, the low-molecular-weight water-soluble TMAO molecule is effectively removed by dialysis, in contrast to the protein-bound IS and PCS [23]. Thus, intracellular accumulation of MDUT or changes in their toxicokinetic in patients with CKD may be associated with varying degrees of negative effects described below.

Microbial-derived uremic toxins and chronic kidney disease progression

A growing number of publications indicate the important role of MDUT in the progression of renal failure. It was found that the accumulation of IS in the cells of the renal tubules disrupts their antioxidant system, and also enhances the renal expression of the genes involved in tubulointerstitial fibrosis, such as tissue metalloproteinase inhibitor, transforming growth factor β 1 (TGF) and type I alpha-1 collagen [8, 24]. O. Ichii et al. *in vitro* examined toxic effect of IS on the cellular elements of the kidneys and found pathological changes of podocytes were, including wrinkling of the glomerular basement membrane, podocytes foot effacement and the formation of cytoplasmic vacuoles [25]. A significant effect on the structural and functional state of renal tissue has also been proven for other MDUT. A number of

studies indicate that PCS and TMAO in experimental animals with CKD contribute to increased tubulointerstitial fibrosis and renal dysfunction [26, 27]. IAA, synthesized by intestinal bacteria from tryptophan, has similar effects by inducing the proinflammatory enzyme cyclooxygenase-2 and oxidative stress [28]. Epigenetic modification of some specific genes, apparently, may be another important nephrotoxic mechanism of MDUT. It has been shown that IS and PCS are involved in renal tissue remodeling, reducing the expression of nephroprotective factor klotho in the renal tubules [29, 30]. Elevated levels of MDUT in patients with CKD predict further progression of renal failure, cardiovascular events and all-causes mortality [31–33].

Cardiovascular diseases

Cardiovascular pathology is one of the leading causes of increased morbidity and mortality in patients with CKD. This is explained by high prevalence of both traditional and atypical cardiovascular risk factors, among which intestinal dysbiosis, MDUT and inflammation are considered the most significant [34]. The products of abnormal microbial metabolism in high concentrations have a direct toxic effect on cardiomyocytes, smooth muscle and vascular endothelial cells, participating in the remodeling of the myocardium and blood vessels, in the pathogenesis of atherosclerosis, hypertension and heart failure. Data obtained in *in vitro* experiments indicate that IS stimulates collagen synthesis by cardiac fibroblasts and cardiomyocyte hypertrophy. It is assumed that these effects are mediated by activation of mitogen activated protein kinase (MAPK) and the NF- κ B signaling pathway [35]. It was found that PCS also causes significant structural and functional changes in the myocardium. PCS in CKD rats model led to an increase in the coefficient of cardiomyocyte apoptosis due to increased activity of caspase-3, as well as the production of reactive oxygen species and NADPH oxidase [36].

Intestinal dysbiosis contributes to the development of the most important CKD risk factor – arterial hypertension. N. Oshima et al. have shown that various types of UTs, including IS, activate bulbospinal neurons in the rostral ventrolateral medulla, a key area regulating blood pressure [37]. A number of studies have demonstrated that in patients with CKD, a high level of IS was associated with left ventricular myocardial hypertrophy, QT interval prolongation, increased risk of heart failure, and also serves as a strong predictor of overall and cardiovascular mortality [38].

Currently, there is strong evidence of the role of MDUT in accelerating the progression

of endothelial dysfunction, atherosclerosis and vascular calcification as a result of induction of systemic inflammation and oxidative stress [39]. In patients with various stages of CKD, a relationship was found between the content of some MDUT (IS, PCS) and carotid artery intima-media thickness, carotid-femoral pulse wave velocity and degree of aortic calcification [40]. IS can inhibit endothelial progenitor cells mediated neovascularization of ischemic tissues as well as enhance platelet aggregation and thrombus formation [41]. In patients with CKD higher blood levels of PCS significantly correlate with the severity of coronary arteriosclerosis, peripheral artery pathology and dysfunction of vascular access for hemodialysis [42, 43]. In this regard, the most convincing data are currently available for TMAO, the increased concentration of which, according to the results of large systematic review, was associated with a higher risk of major adverse cardiovascular events, as well as general and cardiovascular mortality [33]. Thus, individual and combined pathophysiological mechanisms involving MDUT may underlie the development and progression of cardiovascular pathology in individuals with CKD.

Nutritional status. Sarcopenia

The intestinal microbiota is necessary for the normal metabolism of nutrients and maintaining the energy balance of the body. Therefore, gut dysbiosis can make a significant contribution to the development of nutritional disorders in patients with CKD. Intestinal microflora affects the nutritional status of the host organism through microbial metabolites, systemic inflammation, appetite regulation, acidosis and various hormonal disorders. J. Hu et al. determined that anthropometric indicators, including handgrip strength, mid-upper arm circumference, mid-upper arm muscle circumference, and body mass index, in patients on dialysis negatively correlated with the level of conditionally pathogenic bacteria (*Escherichia* spp.) involved in the synthesis of UTs [44]. In turn, L. Caldiroli et al. found a positive association of serum PCS level with protein energy wasting syndrome in elderly patients with advanced CKD [45].

Currently, significant evidence has been obtained of that the MDUT is involved in the pathogenesis of uremic sarcopenia. The results of experimental studies show influence of MDUT on the structural and functional state of skeletal muscle tissue. E. Sato et al. visualized significant accumulation of IS and PCS in skeletal muscle of mice with adenine-induced CKD and established linear correlation between their levels and the severity of muscular atrophy [46]. IS has a direct toxic effect

on myoblasts, reducing their viability and increasing cell apoptosis [47]. IS also induced mitochondrial dysfunction by decreasing the expression of PGC-1 and inducing autophagy in addition to decreasing mitochondrial membrane potential [48]. In addition, MDUT reduced the functional activity of myoblasts by premature termination of their differentiation, decrease myotubes formation or occurrence of their structural anomalies [49].

The results of clinical studies on this topic are controversial and differ depending on the type of studying UT [50, 51]. It should be noted that there are no convincing data for close relationship between IS and PCS levels and the severity of skeletal muscle loss in patients with CKD [46, 52].

Mineral bone disorders

Increasing evidence indicates that high levels of MDUT may play an important role in the pathogenesis of mineral bone disorders in patients with CKD, disrupting processes of the osteoblastogenesis and osteoclastogenesis, inhibiting bone mineralization, alkaline phosphatase activity, type I collagen transcription and the expression of other genes associated with bone formation [38, 53]. It is known that the uremic environment deteriorates the bone response to the parathyroid hormone (PTH) [54]. J. Hirata et al. found that dietary supplements with indole increase the level of IS in the blood and lead to further bone remodeling in rats after parathyroidectomy [55]. Concentration of IS in hemodialysis patients negatively correlates with markers of bone formation regardless of intact PTH level [56]. These data suggest that MDUT may worsen low bone metabolism by inhibiting bone formation through mechanisms unrelated to skeletal resistance to PTH. In pre-dialysis CKD patients, a relationship was found between serum concentration of IS, fibroblast growth factor-23 (FGF23) and the bone fibrosis [57, 58]. Another study showed that in 154 patients at CKD stages 2-5D, serum sclerostin (a predictor of increased fracture risk) independently correlates with IS, PCS and β 2-microglobulin levels [59]. Thus, MDUT in patients with CKD may modify bone metabolism. However, the exact mechanisms of this influence remain unknown and require further study.

Anemia

MDUT blood accumulation leads to disruption of the synthesis of erythropoietin (EPO) by kidney peritubular fibroblasts due to suppression of EPO gene transcription [60]. In addition, IS inhibits the activation of hypoxia-inducible factor (HIF), which is the main regulator of hypoxic EPO production [61]. Another possible mechanism

of MDUT-induced anemia described in the study by Y. Adelibieke et al., is the suppression of intracellular pathways of EPO receptor activation, which may contribute to their resistance to EPO [62]. It has been established that IS *in vitro* stimulates eryptosis (programmed death of erythrocytes) [63], and also disrupts iron metabolism by regulating hepcidin synthesis [64]. Meanwhile, observational studies have not shown any association between MDUT levels and anemia in patients receiving dialysis treatment [65]. Future research in this field should determine the exact role of MDUT in the development of anemia in CKD.

Cognitive dysfunction

Despite the buffering function of the blood-brain barrier, decrease MDUT clearance by damaged kidneys leads to their gradual accumulation in brain tissues [46]. In patients with CKD MDUT have a direct neurotoxic effect with the progression of cognitive disorders [7]. IS is also found in the cerebrospinal fluid [66]. *In vitro* studies have shown that both low-molecular and protein-bound UTs reduce the viability of neuronal cells via inducing inflammation, oxidative stress and apoptosis [67, 68]. In mice with experimentally reproduced CKD, increase level of IS in the brainstem is associated with decrease of neurotransmitters content (norepinephrine, serotonin and dopamine), which was accompanied by various neurobehavioral disorders, including apathetic behavior, increased sensitivity to stress, decreased motor and exploratory activity and impaired spatial memory and coordination of movements [69]. In addition to direct neurotoxic effects MDUT play an important role in the pathogenesis of cerebrovascular diseases due to its effect on vascular tone and blood pressure [34]. Moreover, endothelial dysfunction and hemostatic disorders induced by UTs can cause cerebral microvascular dysfunction, which is a frequent cause of a significant proportion of cases of dementia and stroke [39]. In clinical studies, it has been proven that higher serum levels of IS and IAA in CKD individuals increase the risk of various cognitive disorders and dementia [7, 39, 70].

Other organ damage

Currently, the possible involvement of MDUT in the development of various metabolic disorders that often accompany CKD is being discussed.

L. Koppe et al. showed that PCS may induce insulin resistance in cultured muscle and fat cells. Intraperitoneal injections of PCS for a 4 weeks similarly induced insulin resistance with ectopic lipid redistribution in skeletal muscle and liver in mice with normal renal function [71]. In rats with subtotal nephrectomy, the accumulation of IS in adipose tissue is accompanied by oxidative stress, an increase in the content of lipid peroxidation products and activate insulin signaling [72]. The hepatotoxic effect of MDUT is manifested in their ability to activate *in vitro* apoptosis of hepatocytes [73]. MDUT are probably associated with the development of uremic pruritus in patients with end-stage CKD, since an increase the dialysis dose, as well as the use high-flux dialyzers and biocompatible membranes often results to an improvement in symptoms [74]. It is assumed that IS may also be involved in lung tissue damage in renal failure [75].

The results of numerous studies indicate that dietary changes, the use of drugs that normalize the intestinal microflora (prebiotics, probiotics, synbiotics), sorbents (AST-120) and some other therapeutic interventions can reduce the level of MDUT and the activity of chronic systemic inflammation in patients with CKD [6, 8, 12, 17]. Although some of these approaches seem promising and indirectly confirm the pathogenic role of MDUT, currently none of them has shown a significant effect on cardiovascular outcomes or mortality in randomized controlled trials and therefore cannot be recommended for clinical use.

Conclusion

Advances in modern science have made it possible to establish that MDUT are one of the key modulators of the cross pathogenetic relationship between the intestine and kidneys, and effort to reduce their concentration seems to be a reasonable strategy for preventing complications associated with uremia. Thus, exposure to the intestinal microbiota can become a widely available non-invasive therapeutic approach with the potential to reach a large number of patients. However, further large-scale clinical trials are needed to confirm the safety and efficacy of these approaches in improving outcomes and survival in patients with CKD.

References / Литература

1. Vanholder R., Fouque D., Glorieux G., Heine G.H., Kanbay M., Mallamaci F., et al. European Renal Association European Dialysis; Transplant Association (ERA-EDTA) European Renal; Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group. Clinical management of the uraemic syndrome in chronic kidney disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(4):360–73. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00033-4
2. Koppe L., Fouque D., Soulage C.O. The role of gut microbiota and diet on uremic retention solutes production in the context of chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2018;10(4):155. DOI: 10.3390/toxins10040155
3. Aronov P.A., Luo F.J., Plummer N.S., Quan Z., Holmes S., Hostetter T.H., et al. Colonic contribution to uremic solutes. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1769–76. DOI: 10.1681/ASN.2010121220
4. Mishima E., Fukuda S., Mukawa C., Yuri A., Kanezumi Y., Matsumoto Y., et al. Evaluation of the impact of gut microbiota on uremic solute accumulation by a CE-TOFMS-based metabolomics approach. *Kidney Int.* 2017;92(3):634–45. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.011
5. Vanholder R., Pletinck A., Schepers E., Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. *Toxins (Basel).* 2018;10(1):33. DOI: 10.3390/toxins10010033
6. Kim S.M., Song I.H. The clinical impact of gut microbiota in chronic kidney disease. *Korean J Intern Med.* 2020;35(6):1305–16. DOI: 10.3904/kjim.2020.411
7. Chao C.T., Lin S.H. Uremic toxins and frailty in patients with chronic kidney disease: A molecular insight. *Int J Mol Sci.* 2021;22(12):6270. DOI: 10.3390/ijms22126270
8. Rysz J., Franczyk B., Lawiński J., Olszewski R., Ciałkowska-Rysz A., Gluba-Brzózka A. The impact of CKD on uremic toxins and gut microbiota. *Toxins (Basel).* 2021;13(4):252. DOI: 10.3390/toxins13040252
9. Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. *Нефрология.* 2018;22(4):57–73. [Lukichev B.G., Rumyantsev A.S., Akimenko V. Colonic microbiota and chronic kidney disease. Message one. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018;22(4):57–73 (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73
10. Lau W.L., Savoj J., Nakata M.B., Vaziri N.D. Altered microbiome in chronic kidney disease: Systemic effects of gut-derived uremic toxins. *Clin Sci (Lond).* 2018;132(5):509–22. DOI: 10.1042/CS20171107
11. Wong J., Piceno Y.M., DeSantis T.Z., Pahl M., Andersen G.L., Vaziri N.D. Expansion of urease- and uricase-containing, indole- and p-cresol-forming and contraction of short-chain fatty acid-producing intestinal microbiota in ESRD. *Am J Nephrol.* 2014;39(3):230–7. DOI: 10.1159/000360010
12. Vaziri N., Zhao Y., Pahl M. Altered intestinal microbial flora and impaired epithelial barrier structure and function in CKD: The nature, mechanisms, consequences and potential treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):737–46. DOI: 10.1093/ndt/gfv095
13. Mafra D., Borges N.A., Cardozo L.F.M.F., Anjos J.S., Black A.P., Moraes C., et al. Red meat intake in chronic kidney disease patients: Two sides of the coin. *Nutrition.* 2018;46:26–32. DOI: 10.1016/j.nut.2017.08.015
14. Joossens M., Faust K., Gryp T., Nguyen A.T.L., Wang J., Eloit S., et al. Gut microbiota dynamics and uraemic toxins: One size does not fit all. *Gut.* 2019;68(12):2257–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317561
15. Пятченков М.О., Марков А.Г., Румянцев А.Ш. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть I. *Нефрология.* 2022;26(1):10–26. [Pyatchenkov M.O., Markov A.G., Rumyantsev A.S. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2022;26(1):10–26 (In Russ.)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-1-10-26
16. Glorieux G., Gryp T., Perna A. Gut-derived metabolites and their role in immune dysfunction in chronic kidney disease. *Toxins (Basel).* 2020;12(4):245. DOI: 10.3390/toxins12040245
17. Пятченков М.О., Румянцев А.Ш., Щербakov Е.В., Марков А.Г. Структурно-функциональные нарушения кишечного барьера и хроническая болезнь почек. Обзор литературы. Часть II. *Нефрология.* 2022;26(2):46–64. [Pyatchenkov M.O., Rumyantsev A.S., Sherbakov E.V., Markov A.G. Structural and functional intestinal barrier abnormalities and chronic kidney disease. Literature review. Part II. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2022;26(2):46–64 (In Russ.)]. DOI: 10.36485/1561-6274-2022-26-2-46-64
18. Yang G., Wei J., Liu P., Zhang Q., Tian Y., Hou G., et al. Role of the gut microbiota in type 2 diabetes and related diseases. *Metabolism.* 2021;117:154712. DOI: 10.1016/j.metabol.2021.154712
19. Chakaroun R.M., Massier L., Kovacs P. Gut microbiome, intestinal permeability, and tissue bacteria in metabolic disease: Perpetrators or bystanders? *Nutrients.* 2020;12(4):1082. DOI: 10.3390/nu12041082
20. Novakovic M., Rout A., Kingsley T., Kirchoff R., Singh A., Verma V., et al. Role of gut microbiota in cardiovascular diseases. *World J Cardiol.* 2020;12(4):110–22. DOI: 10.4330/wjc.v12.i4.110
21. Graboski A.L., Redinbo M.R. Gut-derived protein-bound uremic toxins. *Toxins (Basel).* 2020;12(9):590. DOI: 10.3390/toxins12090590
22. Watanabe H., Miyamoto Y., Otagiri M., Maruyama T. Update on the pharmacokinetics and redox properties of protein-bound uremic toxins. *J Pharm Sci.* 2011;100(9):3682–95. DOI: 10.1002/jps.22592
23. Bain M.A., Faull R., Fornasini G., Milne R.W., Evans A.M. Accumulation of trimethylamine and trimethylamine-N-oxide in end-stage renal disease patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(5):1300–4. DOI: 10.1093/ndt/gfk056
24. Miyazaki T., Ise M., Seo H., Niwa T. Indoxyl sulfate increases the gene expressions of TGF-beta 1, TIMP-1 and pro-alpha 1(I) collagen in uremic rat kidneys. *Kidney Int Suppl.* 1997;62:S15–22.
25. Ichii O., Otsuka-Kanazawa S., Nakamura T., Ueno M., Kon Y., Chen W., et al. Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand. *PLoS One.* 2014;9(9):e108448. DOI: 10.1371/journal.pone.0108448
26. Tang W.H., Wang Z., Kennedy D.J., Wu Y., Buffa J.A., Agatista-Boyle B., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine N-oxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015;116(3):448–55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305360
27. Watanabe H., Miyamoto Y., Honda D., Tanaka H., Wu Q., Endo M., et al. p-Cresyl sulfate causes renal tubular cell damage by inducing oxidative stress by activation of NADPH oxidase. *Kidney Int.* 2013;83(4):582–92. DOI: 10.1038/ki.2012.448
28. Satoh M., Hayashi H., Watanabe M., Ueda K., Yamato H., Yoshioka T., et al. Uremic toxins overload accelerates renal damage in a rat model of chronic renal failure. *Nephron Exp Nephrol.* 2003;95(3):e111–8. DOI: 10.1159/000074327
29. Sun C.Y., Chang S.C., Wu M.S. Suppression of Klotho expression by protein-bound uremic toxins is associated with increased DNA methyltransferase expression and DNA hypermethylation. *Kidney Int.* 2012;81(7):640–50. DOI: 10.1038/ki.2011.445
30. Shimizu H., Bolati D., Adijiang A., Adelibieke Y., Muteleliefu G., Enomoto A., et al. Indoxyl sulfate downregulates renal expression of Klotho through production of ROS and activation of nuclear factor- κ B. *Am J Nephrol.* 2011;33(4):319–24. DOI: 10.1159/000324885
31. Dou L., Sallée M., Cerini C., Poitevin S., Gondouin B., Jourde-Chiche N., et al. The cardiovascular effect of the

- uremic solute indole-3 acetic acid. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):876–87. DOI: 10.1681/ASN.2013121283
32. Wu I.W., Hsu K.H., Lee C.C., Sun C.Y., Hsu H.J., Tsai C.J., et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):938–47. DOI: 10.1093/ndt/gfq580
 33. Sanchez-Gimenez R., Ahmed-Khodja W., Molina Y., Peiró O.M., Bonet G., Carrasquer A., et al. Gut microbiota-derived metabolites and cardiovascular disease risk: A systematic review of prospective cohort studies. *Nutrients*. 2022;14(13):2654. DOI: 10.3390/nu14132654
 34. Huang Y., Xin W., Xiong J., Yao M., Zhang B., Zhao J. The intestinal microbiota and metabolites in the gut-kidney-heart axis of chronic kidney disease. *Front Pharmacol*. 2022;13:837500. DOI: 10.3389/fphar.2022.837500
 35. Lekawanvijit S., Adrahtas A., Kelly D.J., Kompa A.R., Wang B.H., Krum H. Does indoxyl sulfate, a uraemic toxin, have direct effects on cardiac fibroblasts and myocytes? *Eur Heart J*. 2010;31(14):1771–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp574
 36. Han H., Zhu J., Zhu Z., Ni J., Du R., Dai Y., et al. p-Cresyl sulfate aggravates cardiac dysfunction associated with chronic kidney disease by enhancing apoptosis of cardiomyocytes. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(6):e001852. DOI: 10.1161/JAHA.115.001852
 37. Oshima N., Onimaru H., Matsubara H., Uchida T., Watanabe A., Takechi H., et al. Uric acid, indoxyl sulfate, and methylguanidine activate bulbospinal neurons in the RVLM via their specific transporters and by producing oxidative stress. *Neuroscience*. 2015;304:133–45. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.07.055
 38. Fujii H., Goto S., Fukagawa M. Role of uremic toxins for kidney, cardiovascular, and bone dysfunction. *Toxins (Basel)*. 2018;10(5):202. DOI: 10.3390/toxins10050202
 39. Assem M., Lando M., Grissi M., Kamel S., Massy Z.A., Chillon J.M., et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7):303. DOI: 10.3390/toxins10070303
 40. Rodrigues F.G., Ormanji M.S., Heilberg I.P., Baker S.J.L., de Borst M.H. Interplay between gut microbiota, bone health and vascular calcification in chronic kidney disease. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(9):e13588. DOI: 10.1111/eci.13588
 41. Obokata M., Kurosawa K., Ishida H., Ito K., Ogawa T., Ando Y., et al. Echocardiography-based pressure-volume loop assessment in the evaluation for the effects of indoxyl sulfate on cardiovascular function. *J Echocardiogr*. 2019;17(1):35–43. DOI: 10.1007/s12574-018-0385-5
 42. Wang C.P., Lu L.F., Yu T.H., Hung W.C., Chiu C.A., Chung F.M., et al. Serum levels of total p-cresylsulphate are associated with angiographic coronary atherosclerosis severity in stable angina patients with early stage of renal failure. *Atherosclerosis*. 2010;211(2):579–83. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.03.036
 43. Lin C.J., Pan C.F., Liu H.L., Chuang C.K., Jayakumar T., Wang T.J., et al. The role of protein-bound uremic toxins on peripheral artery disease and vascular access failure in patients on hemodialysis. *Atherosclerosis*. 2012;225(1):173–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.012
 44. Hu J., Zhong X., Liu Y., Yan J., Zhou D., Qin D., et al. Correlation between intestinal flora disruption and protein-energy wasting in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol*. 2022;23(1):130. DOI: 10.1186/s12882-022-02762-2
 45. Caldiroli L., Armelloni S., Eskander A., Messa P., Rizzo V., Margiotta E., et al. Association between the uremic toxins indoxyl-sulfate and p-cresyl-sulfate with sarcopenia and malnutrition in elderly patients with advanced chronic kidney disease. *Exp Gerontol*. 2021;147:111266. DOI: 10.1016/j.exger.2021.111266
 46. Sato E., Saigusa D., Mishima E., Uchida T., Miura D., Morikawa-Ichinose T., et al. Impact of the oral adsorbent AST-120 on organ-specific accumulation of uremic toxins: LC-MS/MS and MS imaging techniques. *Toxins (Basel)*. 2017;10(1):19. DOI: 10.3390/toxins10010019
 47. Rodrigues G.G.C., Dellè H., Brito R.B.O., Cardoso V.O., Fernandes K.P.S., Mesquita-Ferrari R.A., et al. Indoxyl sulfate contributes to uremic sarcopenia by inducing apoptosis in myoblasts. *Arch Med Res*. 2020;51(1):21–9. DOI: 10.1016/j.arcmed.2019.12.020
 48. Enoki Y., Watanabe H., Arake R., Fujimura R., Ishiodori K., Imafuku T., et al. Potential therapeutic interventions for chronic kidney disease-associated sarcopenia via indoxyl sulfate-induced mitochondrial dysfunction. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):735–47. DOI: 10.1002/jcsm.12202
 49. Changchien C.Y., Lin Y.H., Cheng Y.C., Chang H.H., Peng Y.S., Chen Y. Indoxyl sulfate induces myotube atrophy by ROS-ERK and JNK-MAFbx cascades. *Chem Biol Interact*. 2019;304:43–51. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.02.023
 50. Yabuuchi J., Ueda S., Yamagishi S.I., Nohara N., Nagasawa H., Wakabayashi K., et al. Association of advanced glycation end products with sarcopenia and frailty in chronic kidney disease. *Sci Rep*. 2020;10(1):17647. DOI: 10.1038/s41598-020-74673-x
 51. Saoi M., Li A., McGlory L., Stokes T., von Allmen M.T., Phillips S.M., et al. Metabolic perturbations from step reduction in older persons at risk for sarcopenia: Plasma biomarkers of abrupt changes in physical activity. *Metabolites*. 2019;9(7):134. DOI: 10.3390/metabo9070134
 52. Margiotta E., Caldiroli L., Callegari M.L., Miragoli F., Zanon F., Armelloni S., et al. Association of sarcopenia and gut microbiota composition in older patients with advanced chronic kidney disease, investigation of the interactions with uremic toxins, inflammation and oxidative stress. *Toxins (Basel)*. 2021;13(7):472. DOI: 10.3390/toxins13070472
 53. Shyu J.F., Liu W.C., Zheng C.M., Fang T.C., Hou Y.C., Chang C.T., et al. Toxic effects of indoxyl sulfate on osteoclastogenesis and osteoblastogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11265. DOI: 10.3390/ijms222011265
 54. Nii-Kono T., Iwasaki Y., Uchida M., Fujieda A., Hosokawa A., Motojima M., et al. Indoxyl sulfate induces skeletal resistance to parathyroid hormone in cultured osteoblastic cells. *Kidney Int*. 2007;71(8):738–43. DOI: 10.1038/sj.ki.5002097
 55. Hirata J., Hirai K., Asai H., Matsumoto C., Inada M., Miyaura C., et al. Indoxyl sulfate exacerbates low bone turnover induced by parathyroidectomy in young adult rats. *Bone*. 2015;79:252–8. DOI: 10.1016/j.bone.2015.06.010
 56. Goto S., Fujii H., Hamada Y., Yoshiya K., Fukagawa M. Association between indoxyl sulfate and skeletal resistance in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2010;14(4):417–23. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2010.00813.x
 57. Barreto F.C., Barreto D.V., Canziani M.E., Tomiyama C., Higa A., Mozar A., et al. Association between indoxyl sulfate and bone histomorphometry in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *J Bras Nefrol*. 2014;36(3):289–96. DOI: 10.5935/0101-2800.20140042
 58. Lin C.J., Pan C.F., Chuang C.K., Liu H.L., Sun F.J., Wang T.J., et al. Association of indoxyl sulfate with fibroblast growth factor 23 in patients with advanced chronic kidney disease. *Am J Med Sci*. 2014;347(5):370–6. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3182989f26
 59. Desjardins L., Liabeuf S., Oliveira R.B., Louvet L., Kamel S., Lemke H.D., et al.; European Uremic Toxin (EUTox) Work Group. Uremic toxicity and sclerostin in chronic kidney disease patients. *Nephrol Ther*. 2014;10(6):463–70. DOI: 10.1016/j.nephro.2014.04.002
 60. Chiang C.K., Tanaka T., Inagi R., Fujita T., Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest*. 2011;91(11):1564–71. DOI: 10.1038/labinvest.2011.114
 61. Hamza E., Metzinger L., Metzinger-Le Meuth V. Uremic toxins affect erythropoiesis during the course of

- chronic kidney disease: A review. *Cells*. 2020;9(9):2039. DOI: 10.3390/cells9092039
62. *Adelibieke Y., Shimizu H., Saito S., Mironova R., Niwa T.* Indoxyl sulfate counteracts endothelial effects of erythropoietin through suppression of Akt phosphorylation. *Circ J*. 2013;77(5):1326–36. DOI: 10.1253/circj.cj-12-0884
 63. *Ahmed M.S., Abed M., Voelkl J., Lang F.* Triggering of suicidal erythrocyte death by uremic toxin indoxyl sulfate. *BMC Nephrol*. 2013;14:244. DOI: 10.1186/1471-2369-14-244
 64. *Hamano H., Ikeda Y., Watanabe H., Horinouchi Y., Izawa-Ishizawa Y., Imanishi M., et al.* The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(4):586–97. DOI: 10.1093/ndt/gfx252
 65. *Bataille S., Pelletier M., Sallée M., Berland Y., McKay N., Duval A., et al.* Indole 3-acetic acid, indoxyl sulfate and paracresyl-sulfate do not influence anemia parameters in hemodialysis patients. *BMC Nephrol*. 2017;18(1):251. DOI: 10.1186/s12882-017-0668-5
 66. *Sun C.Y., Li J.R., Wang Y.Y., Lin S.Y., Ou Y.C., Lin C.J., et al.* Indoxyl sulfate caused behavioral abnormality and neurodegeneration in mice with unilateral nephrectomy. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(5):6681–701. DOI: 10.18632/aging.202523
 67. *Watanabe K., Sato E., Mishima E., Watanabe M., Abe T., Takahashi N., et al.* Effect of uremic toxins on hippocampal cell damage: Analysis *in vitro* and in rat model of chronic kidney disease. *Heliyon*. 2021;7(2):e06221. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06221
 68. *Lin Y.T., Wu P.H., Tsai Y.C., Hsu Y.L., Wang H.Y., Kuo M.C., et al.* Indoxyl sulfate induces apoptosis through oxidative stress and mitogen-activated protein kinase signaling pathway inhibition in human astrocytes. *J Clin Med*. 2019;8(2):191. DOI: 10.3390/jcm8020191
 69. *Karbowska M., Hermanowicz J.M., Tankiewicz-Kwedlo A., Kalaska B., Kaminski T.W., Nosek K., et al.* Neurobehavioral effects of uremic toxin-indoxyl sulfate in the rat model. *Sci Rep*. 2020;10(1):9483. DOI: 10.1038/s41598-020-66421-y
 70. *Liabeuf S., Pepin M., Franssen C.F.M., Viggiano D., Carriazo S., Gansevoort R.T., et al.; CONNECT Action (Cognitive Decline in Nephro-Neurology European Co-operative Target).* Chronic kidney disease and neurological disorders: Are uraemic toxins the missing piece of the puzzle? *Nephrol Dial Transplant*. 2021;37(Suppl 2):ii33–44. DOI: 10.1093/ndt/gfab223
 71. *Koppe L., Pillon N.J., Vella R.E., Croze M.L., Pelletier C.C., Chambert S., et al.* p-Cresyl sulfate promotes insulin resistance associated with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(1):88–99. DOI: 10.1681/ASN.2012050503
 72. *Minakuchi H., Wakino S., Hosoya K., Sueyasu K., Hasegawa K., Shinozuka K., et al.* The role of adipose tissue asymmetric dimethylarginine/dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway in adipose tissue phenotype and metabolic abnormalities in subtotaly nephrectomized rats. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(3):413–23. DOI: 10.1093/ndt/gfv367
 73. *Deng M., Li X., Li W., Gong J., Zhang X., Ge S., et al.* Short-chain fatty acids alleviate hepatocyte apoptosis induced by gut-derived protein-bound uremic toxins. *Front Nutr*. 2021;8:756730. DOI: 10.3389/fnut.2021.756730
 74. *Martin C.E., Clotet-Freixas S., Farragher J.F., Hundemer G.L.* Have we just scratched the surface? A narrative review of uremic pruritus in 2020. *Can J Kidney Health Dis*. 2020;7:2054358120954024. DOI: 10.1177/2054358120954024
 75. *Yabuuchi N., Sagata M., Saigo C., Yoneda G., Yamamoto Y., Nomura Y., et al.* Indoxyl sulfate as a mediator involved in dysregulation of pulmonary aquaporin-5 in acute lung injury caused by acute kidney injury. *Int J Mol Sci*. 2016;18(1):11. DOI: 10.3390/ijms18010011

Information about the authors

Mikhail O. Pyatchenkov* — Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Department of Nephrology and Blood Purification, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: pyatchenkovMD@yandex.ru; 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

Andrey A. Vlasov — Cand. Sci. (Med.), Resident of 2nd Therapy Department of Postgraduate Education, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: vlasovandrej@mail.ru; 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7915-3792>

Evgeniy V. Sherbakov — Nephrologist of the Department of Nephrology and Blood Purification, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: evgenvmeda@mail.ru; 194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

Сведения об авторах

Пятченков Михаил Олегович* — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: pyatchenkovMD@yandex.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5893-3191>

Власов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, соискатель 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: vlasovandrej@mail.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7915-3792>

Щербаков Евгений Вячеславович — врач-нефролог клиники нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: evgenvmeda@mail.ru; 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3045-1721>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Svetlana P. Salikova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the 2nd Therapy Department of Postgraduate Education, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: salikova.1966@bk.ru;
194044, Saint-Petersburg, Academician Lebedev str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>

Саликова Светлана Петровна — доктор медицинских наук, доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: salikova.1966@bk.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4839-9578>

Submitted: 10.01.2023 Accepted: 01.03.2023 Published: 30.06.2023
Поступила: 10.01.2023 Принята: 01.03.2023 Опубликовано: 30.06.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-16-33>
УДК 616.33-006.6-02:616.33-002



Клинико-морфологические особенности дисплазии и раннего рака желудка, возникшего на фоне аутоиммунного гастрита

А.С. Тертычный*, Н.В. Пачуашвили, Д.П. Нагорная, Т.Л. Лапина, Е.А. Лосик, А.Б. Пономарев, П.В. Павлов, А.П. Кирюхин, А.А. Федоренко, Д.Д. Проценко, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования: проанализировать серию случаев дисплазии и раннего рака желудка, развившихся на фоне аутоиммунного гастрита (АИГ), и выявить их клинико-морфологические особенности.

Материалы и методы. В исследование было включено шесть случаев обнаружения раннего рака желудка на фоне АИГ. Четверо из шести пациентов прошли эндоскопическое лечение в 2022 г., в трех из шести случаев пациентам была выполнена эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое. Одному пациенту эндоскопическая операция была проведена в 2017 г., он продолжает ежегодное динамическое наблюдение по настоящее время без признаков рецидива опухоли. Пациентка с сочетанием слабой дисплазии и нейроэндокринной опухоли 1-го типа ожидает лечения.

Результаты. У пяти из шести пациентов с АИГ опухоли были локализованы в теле желудка, при этом все выявленные случаи рака были ранними, а по иммунофенотипу — желудочными. Представленные случаи раннего рака не сопровождалась гиперплазией нейроэндокринных клеток непосредственно в зоне самой опухоли, а только в окружающей слизистой оболочке желудка. В двух случаях дополнительно были обнаружены ранние гастроинтестинальные стромальные опухоли, которые характеризовались низкой пролиферативной активностью и имели небольшие размеры.

Выводы. Преобладание псевдопилорической метаплазии в окружающей опухоль слизистой оболочке позволяет рассматривать псевдопилорическую метаплазию как потенциально значимое изменение в слизистой оболочке желудка пациентов с АИГ, которая может предшествовать развитию рака желудка.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, ранний рак желудка, дисплазия, аденокарцинома желудка, псевдопилорическая метаплазия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Нагорная Д.П., Лапина Т.Л., Лосик Е.А., Пономарев А.Б., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А., Проценко Д.Д., Ивашкин В.Т. Клинико-морфологические особенности дисплазии и раннего рака желудка, возникшего на фоне аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):16–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-16-33>

Clinical and Morphological Features of Dysplasia and Early Gastric Cancer in the Patients with Autoimmune Gastritis

Alexander S. Tertychnyy*, Nano V. Pachuashvili, Darina P. Nagornaya, Tatiana L. Lapina, Ekaterina A. Losik, Andrey B. Ponomarev, Pavel V. Pavlov, Andrey P. Kiryukhin, Aleksandr A. Fedorenko, Dmitry D. Protsenko, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to analyze a series of cases of dysplasia and early gastric cancer developed in patients with autoimmune gastritis (AIG), and to identify their clinical and morphological features.

Materials and methods. The study included six cases of detection of early gastric cancer on the background of AIG. Four out of six patients underwent endoscopic treatment, and in three out of six cases patients underwent endoscopic mucosectomy with dissection in the submucosal layer. One patient underwent endoscopic surgery in 2017, he continues annual dynamic follow-up without signs of tumour recurrence. A female patient with type 1 neuroendocrine tumour and mild dysplasia is awaiting treatment.

Results. In five out of six patients with AIG, the localization of lesions prevailed in the stomach body, while all detected tumours were early ones, and according to the immunophenotype — of a gastric type. The presented cases of tumours were not accompanied by hyperplasia of neuroendocrine cells directly in the area of the tumour itself, but

only in the surrounding gastric mucosa. Additionally, several cases of early gastrointestinal stromal tumours were found, which were characterized by low proliferative activity and had small sizes.

Conclusion. The predominance of pseudopyloric metaplasia in the surrounding mucosa allows us to consider pseudopyloric metaplasia as a potentially significant change in the gastric mucosa of patients with AIG that may precede the development of gastric cancer.

Keywords: autoimmune gastritis, early stomach cancer, dysplasia, gastric adenocarcinoma, pseudopyloric metaplasia

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

For citation: Tertychnyi A.S., Pachuaashvili N.V., Nagornaya D.P., Lapina T.L., Losik E.A., Ponomarev A.B., Pavlov P.V., Kiruhin A.P., Fedorenko A.A., Protsenko D.D., Ivashkin V.T. Clinical and Morphological Features of Dysplasia and Early Gastric Cancer in the Patients with Autoimmune Gastritis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):16–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-16-33>

Введение

Рак желудка — одна из наиболее актуальных проблем современной медицины. Согласно статистическим данным, рак желудка занимает пятое место по заболеваемости и четвертое место по смертности от онкологических заболеваний в мире [1].

В настоящее время развитие рака желудка (в первую очередь кишечного типа по классификации P. Lauren [2]) рассматривается как многоступенчатый процесс, включающий в себя последовательность изменений слизистой оболочки: хроническое воспаление, атрофию, кишечную метаплазию, дисплазию и аденокарциному [3]. Тактика ведения пациентов с предраковыми состояниями и изменениями желудка определяется такими факторами риска развития рака желудка, как инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), отягощенный семейный анамнез, атрофический гастрит, в том числе аутоиммунный гастрит (АИГ) [4, 5].

АИГ является результатом аутоиммунной атаки Т-клеток, активация Т-зависимых В-лимфоцитов вызывает продукцию аутоантител к париетальным клеткам и внутреннему фактору Касла, приводя к деструкции париетальных клеток с прогрессирующей гипохлоргидрией и гипергастринемией. Таким образом, с годами АИГ, характеризующийся нарушением всасывания витамина В₁₂, может привести к пернициозной анемии [6, 7].

АИГ увеличивает риск рака желудка [7]. Метаанализ показал, что при пернициозной анемии относительный риск рака желудка составляет 6,8 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 2,6–18,1) [8], а, собственно, при аутоиммунном гастрите — 11,05 (95% ДИ: 6,39–19,11) [9]. При наблюдении в течение в среднем 5 лет (от 1 года до 17 лет) у пациентов с атрофией, ограниченной только телом желудка, первичная заболеваемость на человека-год наблюдения раком желудка составила 0,5 %, дисплазией высокой степени — 0,6 %, дисплазией низкой степени — 2,8 %, нейроэндокринной опухолью 1-го типа — 3,9 % [10]. Однако M. Rugge et al. при семилетнем наблюдении за 211 пациентами с АИГ (10 541 человеко-год), у которых тщательно исключена инфекция *H. pylori* в анамнезе и в ходе исследования, не выявили повышения

риска рака желудка. Повышенный риск аденокарциномы, зарегистрированный у пациентов с АИГ, авторы считают результатом не выявленной (или не учитывавшейся) предшествовавшей/текущей инфекции *H. pylori* [11].

Цель исследования серии случаев состояла в клиничко-морфологическом анализе раннего рака, развившегося на фоне АИГ, и выявлении потенциально значимых изменений в слизистой оболочке желудка пациентов с АИГ, которые могут предшествовать развитию рака желудка.

Материалы и методы

В исследование было включено шесть случаев обнаружения опухолей желудка на фоне АИГ, которые были диагностированы в клиниках ПМГМУ им. И.М. Сеченова в период с 2017 по 2022 г. Четверо из шести пациентов были прооперированы в клиниках в 2022 г. В трех из шести случаев пациентам была выполнена эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое. Один пациент был прооперирован в 2017 г. и продолжает ежегодное динамическое наблюдение по настоящее время без признаков рецидива опухоли. Пациентке с нейроэндокринной опухолью (НЭО) и слабой дисплазией было предложено эндоскопическое удаление опухоли, и она ожидает лечения.

Обработка морфологического биопсийного и операционного материалов осуществлялась по общепринятой методике. Полученный гистологический материал фиксировали в 10%-ном забуференном формалине, обрабатывали в аппарате гистологической проводки фирмы Leica ASP200 (Германия), заливали в парафин. Далее готовые серийные срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование производилось на автоматическом иммуногистостейнере Leica BOND III (Германия) по стандартным протоколам, рекомендованным фирмой-производителем.

Результаты

Пять из шести пациентов были женского пола, медиана возраста составила 64 года (минимальный возраст — 55 лет, максимальный — 71 год).

Таблица. Клинико-морфологические данные пациентов с АИГ
Table. Clinical and morphological data of patients with AIG

Номер случая Case number	Пол / Gender	Возраст, лет Age, years	Сопутствующие заболевания Associated autoimmune diseases	Н. pylori (морфологическая диагностика) (morphological diagnostics)	Локализация эпителиальных опухолей Localization of epithelial tumours	Характеристика опухоли по Lauren тип Tumour characteriza- tion according to Lauren	Иммунофенотип опухоли Immunophenotype	Локализация опухолей stromal tumour, the antrum	Локализация опухолей of mesenchymal tumours	Характеристика желудка метастазы в теле Characteristics of meta- plasia in the body of the stomach	Типерплазия НЭК Hyperplasia of neuroendocrine cells	НЭО 1-го типа Type 1 neuroendocrine tumour
1	Ж / F	63	Нет / None	Не обнаружен Not detected	Тело желудка Body of the stomach	Диффузный тип Diffuse type	Желудочный Gastric	Антральный отдел желудка, ГИСО Gastrointestinal stromal tumour, the antrum	Распространенная псевдопилорическая и очаговая полная кишечная метаплазия Disseminated pseudopy- loric and focal complete intestinal metaplasia	Линейная, нодулярная Linear, nodular	Есть Yes	
2	Ж / F	68	Аутоиммунный тиреоидит, саркоидоз легких Autoimmune thyroiditis, lung sarcooidosis	Не обнаружен Not detected	Кардиальный отдел желудка Cardiac part of the stomach	Диффузный тип Diffuse type	Желудочный Gastric	Дно желудка, ГИСО Gastrointestinal stromal tumour, the fundus	Распространенная псевдопилорическая метаплазия Disseminated pseudopyloric metaplasia	Линейная Linear	Нет No	
3	М / M	57	Аутоиммунный тиреоидит Autoimmune thyroiditis	Не обнаружен Not detected	Тело желудка Body of the stomach	Смешанный тип Mixed type	Смешанный (желудочно- кишечный) Mixed (gas- trointestinal)	—	Распространенная псевдопилорическая и полная кишечная метаплазия Disseminated pseudopyloric and complete intestinal metaplasia	Линейная Linear	Нет No	
4	Ж / F	71	Нет / None	Не обнаружен Not detected	Тело желудка Body of the stomach	—	Желудочный Gastric	—	Распространенная псевдопилорическая метаплазия Disseminated pseudopyloric metaplasia	Линейная, нодулярная Linear, nodular	Нет No	
5	Ж / F	64	Болезнь Берге Berger's disease	Не обнаружен Not detected	Тело желудка Body of the stomach	—	Желудочный Gastric	—	Распространенная псевдопилорическая метаплазия Disseminated pseudopyloric metaplasia	Линейная, нодулярная Linear, nodular	Нет No	
6	Ж / F	55	Нет / None	Не обнаружен (эрадикационная терапия в анамнезе) Not detected (history of eradication therapy)	Антральный отдел желудка Antrum of the stomach	—	Кишечный Intestinal	—	Распространенная псевдопилорическая метаплазия Disseminated pseudopyloric metaplasia	Линейная, нодулярная Linear, nodular	Есть Yes	

Примечание: * — возраст пациента на момент постановки диагноза; ГИСО — гастроинтестинальная стромальная опухоль; НЭК — нейроэндокринные клетки; НЭО — нейроэндокринная опухоль.
Note: * — patient's age at diagnosis.

Трое из шести пациентов имели другие аутоиммунные заболевания, что характерно для АИГ [12]: у одной пациентки — аутоиммунный тиреоидит и саркоидоз легких, у второй — аутоиммунный тиреоидит, у третьей — болезнь Берже.

Клинико-морфологические данные пациентов с АИГ, включенных в исследование, представлены в таблице.

Случай 1

Пациентка 63 лет проходила обследование в связи с наличием жалоб на диспепсию. Ранее пациентке трижды проводилась ЭГДС, результаты которой были интерпретированы как «поверхностный гастрит», однако последнее исследование выявило плоский язвенный дефект в верхней трети тела желудка по малой кривизне размерами 0,8 × 1,0 см, при гистологическом исследовании был установлен рост перстневидноклеточного рака. Установлен диагноз: Рак верхней трети желудка cT2N0M0, I ст. По результатам проведенного междисциплинарного онкологического консилиума было принято решение о проведении оперативного лечения в объеме тотальной гастрэктомии с D2-лимфодиссекцией.

При гистологическом исследовании операционного материала был подтвержден диагноз

раннего перстневидно-клеточного рака тела желудка с очаговой инвазией в подслизистую основу (pT1b G3) (рис. 1). Признаков периневральной и сосудистой инвазии не было обнаружено (LV—, Pn—). Лимфатические узлы без признаков метастатического поражения (N0).

Вне опухоли — картина хронического атрофического аутоиммунного гастрита с распространенной псевдопилорической и очаговой полной кишечной метаплазией, фокусами фовеолярной гиперплазии, выраженным воспалением с умеренной активностью. В мышечной оболочке обнаруживается узелок, образованный клетками вытянутой формы, клетки формируют хаотично направленные пучки, митозы не обнаружены, обращает на себя внимание выраженная гипертрофия мышечной оболочки. Результаты ИГХ-исследования в виде положительной реакции опухолевых клеток с CD117 и DOG-1 соответствуют формирующейся гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСО) желудка, веретенноклеточный вариант строения с низкой пролиферативной активностью (G1). Также по результатам ИГХ-реакций с хромогранином А была выявлено повышенное содержание позитивно окрашенных клеток по ходу желез и формирование множественных мелких узелков, что говорит

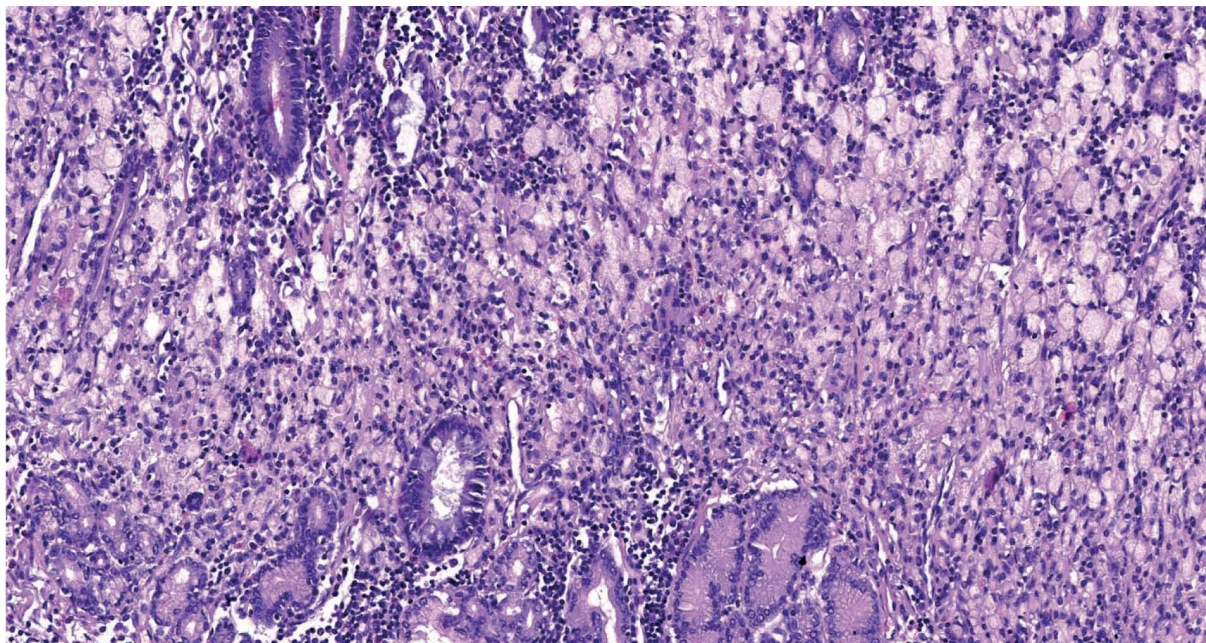


Рисунок 1. Случай 1. Пациентка 63 лет. Ранний перстневидноклеточный рак тела желудка. Скопление перстневидных клеток в собственной пластинке слизистой с наличием одиночного очага кишечной метаплазии. Окраска гематоксилином и эозином, ×200

Figure 1. Case 1. Female patient, 63 years old. Early cricoid cell carcinoma of the body of the stomach. The accumulation of cricoid cells in the lamina propria of the mucosa with the presence of a single focus of intestinal metaplasia. Staining with hematoxylin and eosin, ×200

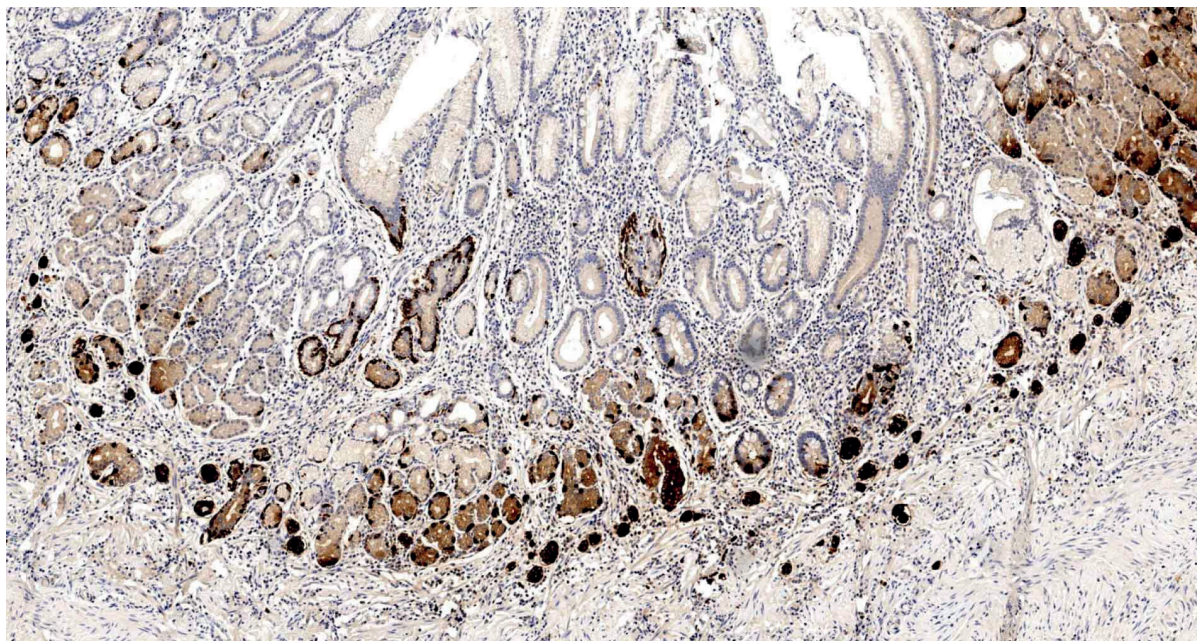


Рисунок 2. Случай 1. Пациентка 63 лет. Гиперплазия нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке тела желудка: простая, линейная и нодулярная. ИГХ-реакция с антителом к хромогранину А, $\times 200$

Figure 2. Case 1. Female patient, 63 years old. Hyperplasia of neuroendocrine cells in the mucosa of the body of the stomach: simple, linear and nodular. IHC reaction with antibody to chromogranin A, $\times 200$

о гиперплазии нейроэндокринных клеток слизистой оболочки тела желудка и свидетельствует в пользу АИГ (рис. 2).

Случай 2

Три года назад у пациентки 71 года была выявлена высокодифференцированная НЭО тела желудка T1N0M0, в связи с чем проведена аргонно-плазменная коагуляция. В данную госпитализацию обратилась с жалобами на изжогу и диспепсию.

Проведена ЭГДС. В кардиальном отделе желудка по малой кривизне выявлено полиповидное образование на широком основании с конвергенцией сосудов к этому образованию с гиперемированной слизистой и втяжением по центру. При гистологическом исследовании образования диагностирована умеренно дифференцированная аденокарцинома cT1NxM0. Проведена лапароскопическая атипичная резекция желудка, биопсия паракардиальных лимфоузлов и лимфоузлов чревного ствола, а также дренирование брюшной полости.

При гистологическом исследовании операционного материала подтверждена умеренно-низкодифференцированная аденокарцинома кардиального отдела желудка с прорастанием в подслизистый слой (pT1b), густой лимфоцитарной инфильтрацией ткани опухоли (TIL+) (рис. 3). Периневральной, лимфоваскулярной инвазии не обнаружено

(Pn–, LV–), метастазов опухоли в лимфоузлы также не выявлено (N0). В наружных слоях мышечной стенки узловое разрастание опухолевой ткани из веретенообразных клеток диаметром около 1 см, которое явилось случайной операционной находкой. В слизистой оболочке желудка вне опухоли — картина хронического гастрита с умеренно выраженной активностью, с участками атрофии с распространенной псевдопилорической метаплазией, очаги фовеолярной гиперплазии, гиперплазированные лимфоидные фолликулы с герминативными центрами.

При ИГХ-исследовании ткани аденокарциномы установлена потеря экспрессии маркеров микросателлитной нестабильности MSH2 и MSH6 при сохранении экспрессии белков репарации ДНК MLH1 и PMS2, в связи с чем опухоль отнесена к микросателлитно нестабильным (dMMR/MSI). Индекс пролиферативной активности по Ki67 — в отдельных полях зрения достигает 70 %. Her2-статус опухоли желудка негативный. При реакции с PD-L1 позитивно окрашенные иммунные клетки составили 20 % от площади, занимаемой опухолевыми клетками (CPS = 20), опухолевые клетки с негативным окрашиванием. В реакции с антителами к хромогранину А и синаптофизину получено позитивное окрашивание отдельных опухолевых клеток, а также простая и линейная гиперплазия

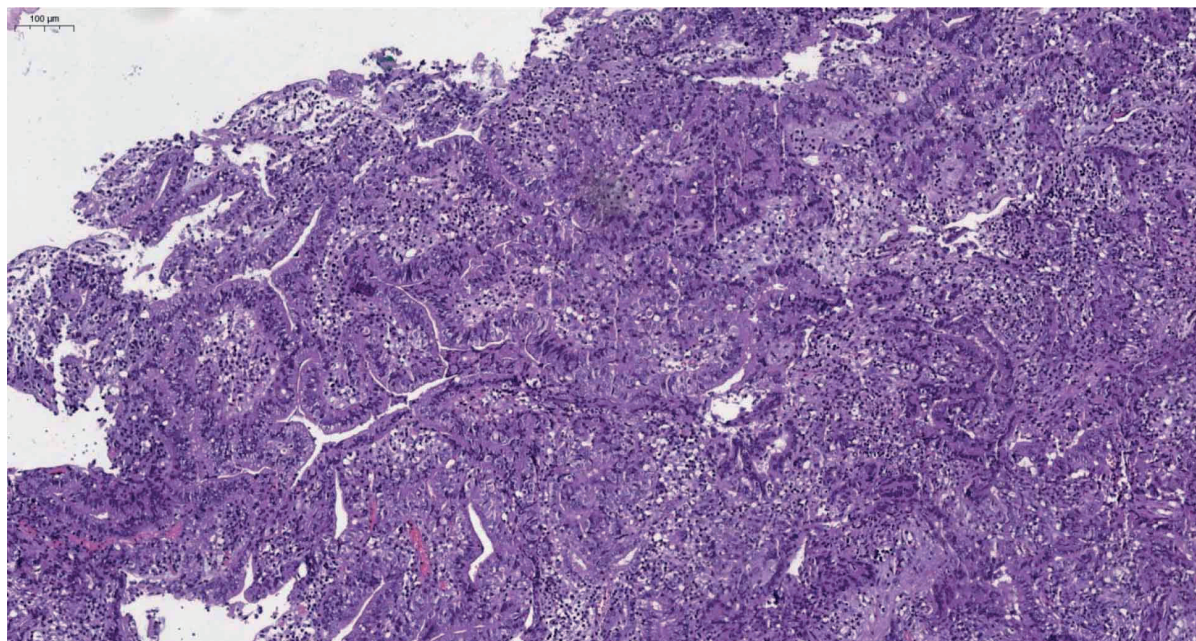


Рисунок 3. Случай 2. Пациентка 71 года. Опухоль имеет строение умеренно-низкодифференцированной аденокарциномы с выраженной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией в окружающей строме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 3. Case 2. Female patient, 71 years old. The tumour has the structure of a moderately low-grade adenocarcinoma with a pronounced lympho-leukocyte infiltration in the surrounding stroma. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

нейроэндокринных клеток с наличием пяти и более последовательно расположенных клеток в эпителии желез в окружающей слизистой оболочке желудка вне опухоли. При иммунофенотипировании узелка ГИСО желудка — положительное окрашивание опухолевых клеток в реакциях с антителами к CD117 и DOG-1, индекс пролиферации по Ki67 — менее 3 % (G1) (рис. 4).

Случай 3

Пациент 64 лет с 2015 г. наблюдается по поводу АИГ. По результатам биопсии от 2015 г. в слизистой оболочке антрального отдела желудка — реактивные изменения эпителия и очаговая гиперплазия фовеолярного слоя; в теле желудка — хронический атрофический гастрит с обширными участками псевдопилорической и полной кишечной метаплазии, утолщением мышечной пластинки слизистой оболочки и мелкими лимфоидными скоплениями. Желез тела желудка в исследованных биоптатах не обнаружено. В 2017 г. была диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома нижней трети тела желудка (рис. 5), по поводу которой пациенту было проведено эндоскопическое удаление опухоли. ИГХ-исследование ткани опухоли с антителами к MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 выявило сохранившуюся в ядрах

опухолевых клеток положительную экспрессию перечисленных маркеров, в связи с чем опухоль была отнесена к микросателлитно стабильным (pMMR/MSS). При проведении реакции с антителами к муцинам MUC5AC получено диффузное положительное окрашивание цитоплазмы опухолевых клеток и очаговое положительное окрашивание в реакции с MUC2. Иммунофенотип опухоли был расценен как смешанный желудочно-кишечный с преобладанием желудочного (рис. 6).

При плановой ЭГДС в 2022 г. признаков опухолевого роста не обнаружено, была установлена эндоскопическая картина гастрита с атрофией, а для оценки динамики атрофии была взята биопсия по OLGA. При гистологическом исследовании установлен хронический слабовыраженный неактивный поверхностный гастрит антрального отдела желудка с очаговой гиперплазией фовеолярного слоя (степень 1, стадия 0), а также хронический слабовыраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с распространенной полной кишечной метаплазией (80 % площади биоптатов), очаговой псевдопилорической метаплазией, одиночными кистами и гиперплазией фовеолярного слоя (степень 2, стадия 3). Интегральный показатель гастрита по системе OLGA — степень 2, стадия 3.

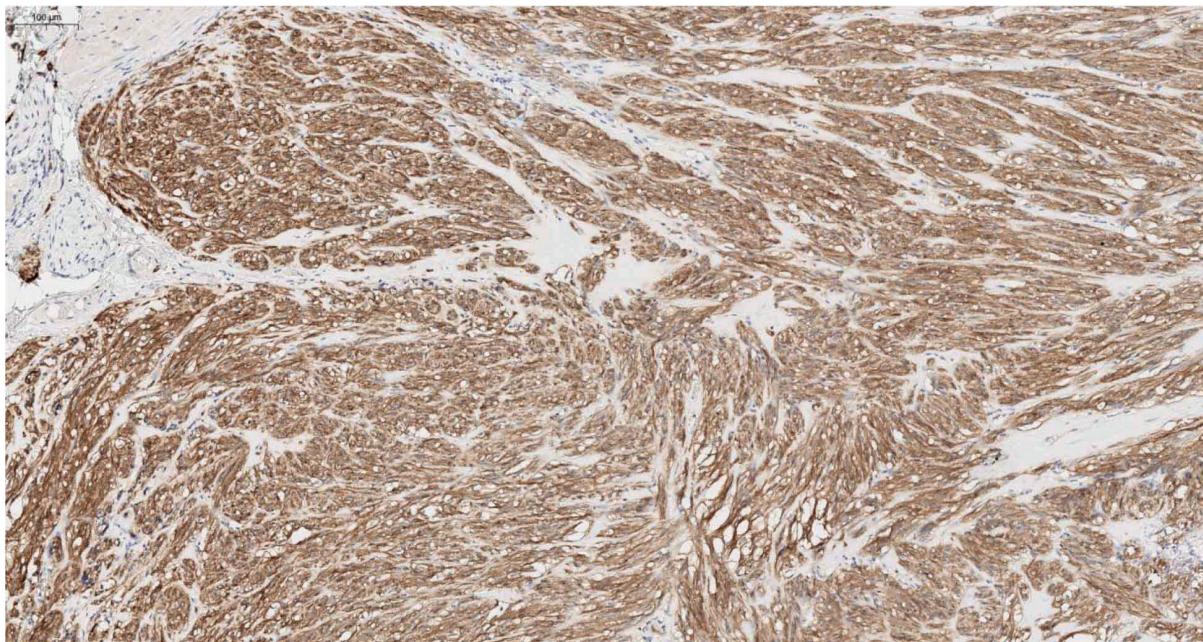


Рисунок 4. Случай 2. Пациентка 71 года. Узелок гастроинтестинальной стромальной опухоли. ИГХ-реакция с антителом к CD117 (c-KIT), $\times 200$

Figure 4. Case 2. Female patient, 71 years old. Gastrointestinal stromal tumour nodule. IHC reaction with anti-CD117 antibody (c-KIT), $\times 200$

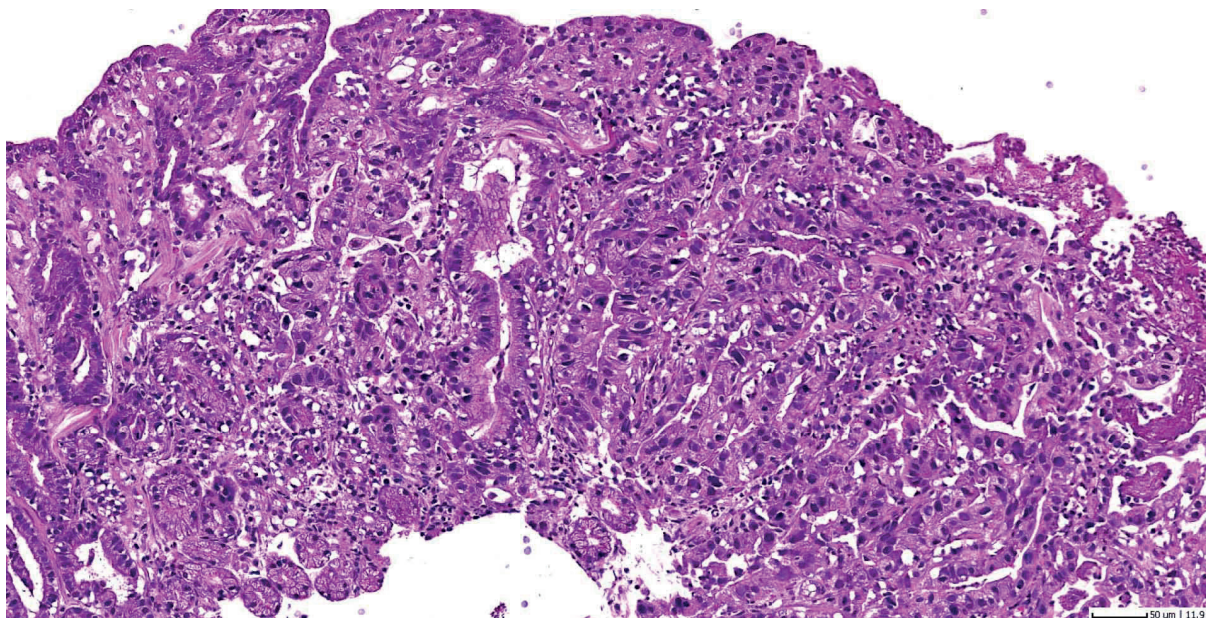


Рисунок 5. Случай 3. Пациент 64 лет. Внутрислизистая высокодифференцированная аденокарцинома тела желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$

Figure 5. Case 3. Male patient, 64 years old. Highly differentiated intramucosal adenocarcinoma of the body of the stomach. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 280$

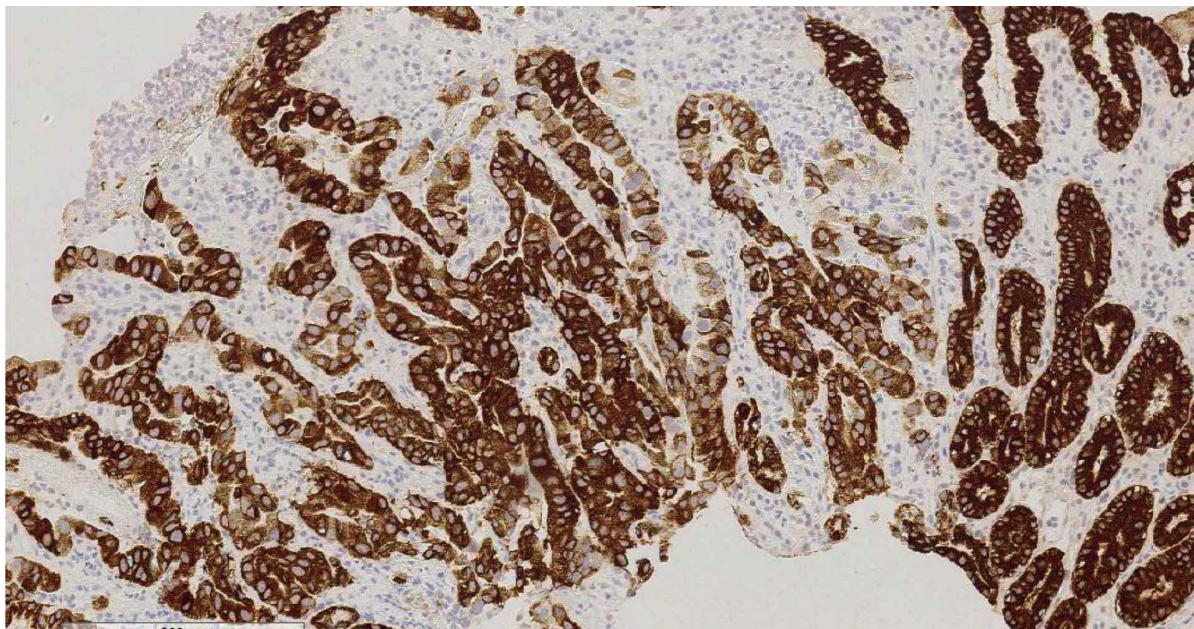


Рисунок 6. Случай 3. Пациент 64 лет. Желудочный иммунофенотип опухолевых клеток. ИГХ-реакция с анти-телом к MUC5AC, $\times 280$

Figure 6. Case 3. Male patient, 64 years old. Gastric immunophenotype of tumour cells. IHC reaction with an antibody to MUC5AC, $\times 280$

Случай 4

Пациентке Ч. 71 года в апреле 2021 г. был диагностирован эрозивный гастрит, не ассоциированный с *H. pylori*.

При плановой ЭГДС в 2022 г. — слизистая оболочка желудка с минимальным отеком и гиперемией, без эрозий. Обращает на себя внимание снижение желудочных складок большой кривизны за счет истончения слизистой оболочки в теле желудка. В средней трети тела желудка ближе к задней стенке визуализируется участок с депрессией (0–IIc) размером до 3 мм (рис. 7), при осмотре в узком спектре с нерегулярным извитым ямочным и капиллярным рисунком. В антральном отделе эпителий слизистой оболочки также несколько истончен. Эндоскопическая картина диффузного атрофического гастрита, вероятно, аутоиммунной природы.

При морфологическом исследовании очага поражения в теле желудка — биоптат содержит очаги хорошо сформированных желез извитой формы, местами разветвленных и тесно расположенных с признаками слабой дисплазии (low grade dysplasia) эпителия желудка (категория 3 по Венской классификации) (рис. 8). В глубоких отделах обнаруживаются слизистые железы с расширенным просветом. В поверхностных отделах определяются участки с эрозивной поверхностью. Выявляется хронический слабовыраженный неактивный поверхностный гастрит антрального

отдела желудка с очаговой гиперплазией фовеолярного слоя (степень 1, стадия 0), а также хронический слабовыраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с распространенной псевдопилорической метаплазией и гиперплазией фовеолярного слоя (степень 1, стадия 2). Интегральный показатель гастрита по системе OLGA — степень 1, стадия 2.

Была проведена эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое. Опухоль была удалена в пределах неповрежденных тканей (рис. 9). При иммунофенотипировании был получен желудочный фенотип опухолевых клеток с диффузной экспрессией муцина MUC5AC (рис. 10).

Случай 5

Пациентка 64 лет госпитализирована с жалобами на диспепсию. По данным ЭГДС — в своде, верхней, средней, нижней третях тела желудка и по большой кривизне слизистая оболочка диффузно существенно истончена, атрофична, без обширных очагов кишечной метаплазии эпителия. В средней трети тела желудка по нижней стенке визуализируется приподнятое эпителиальное новообразование диаметром до 8 мм, с характерными ветвистыми сосудами на поверхности (рис. 11). В области кардии дополнительно полиповидное образование подозрительное в отношении гиперплазии. По заключению ЭГДС — эндоскопическая

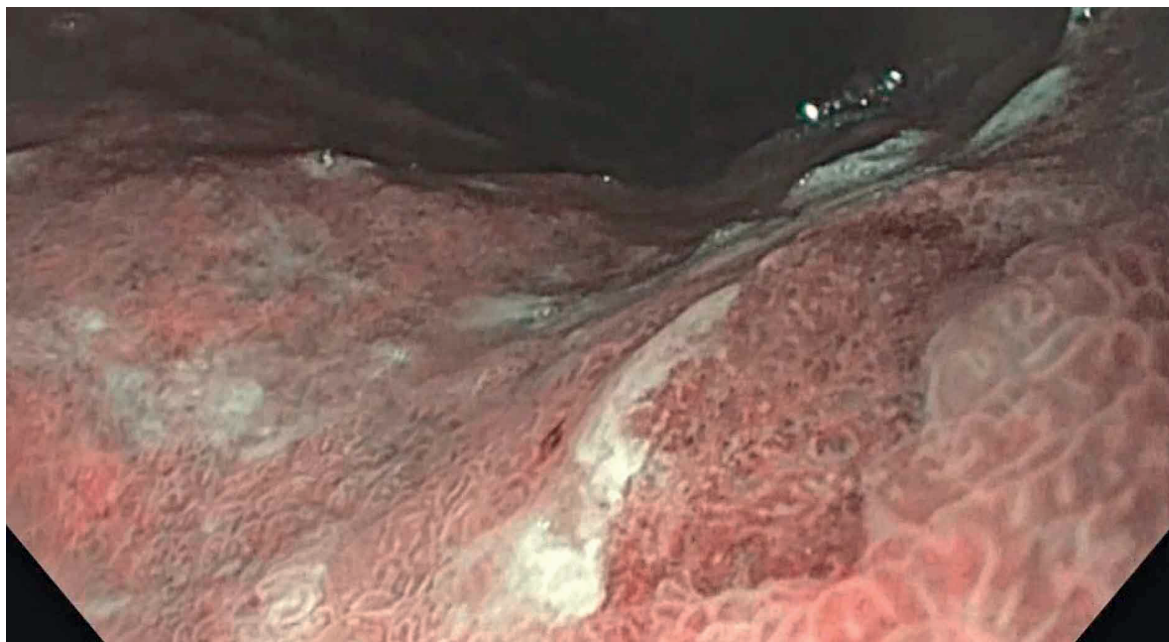


Рисунок 7. Случай 4. Пациентка 71 года. Эндоскопическая картина очага поражения с депрессией (0–IIc) в средней трети тела желудка ближе к задней стенке размером до 3 мм (эндофото)

Figure 7. Case 4. Female patient, 71 years old. Endoscopic picture of the lesion with depression (0–IIc) in the middle third of the body of the stomach closer to the posterior wall, up to 3 mm in size (endophoto)

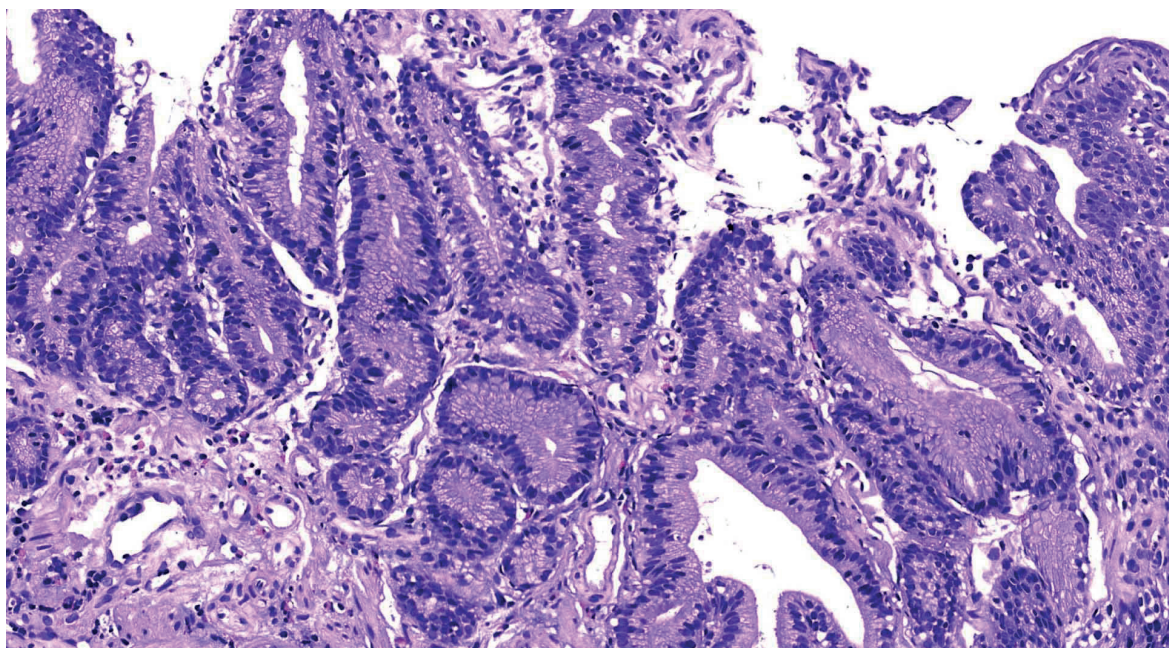


Рисунок 8. Случай 4. Пациентка 71 года. Очаг слабой дисплазии эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 8. Case 4. Female patient, 71 years old. A focus of weak epithelial dysplasia. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

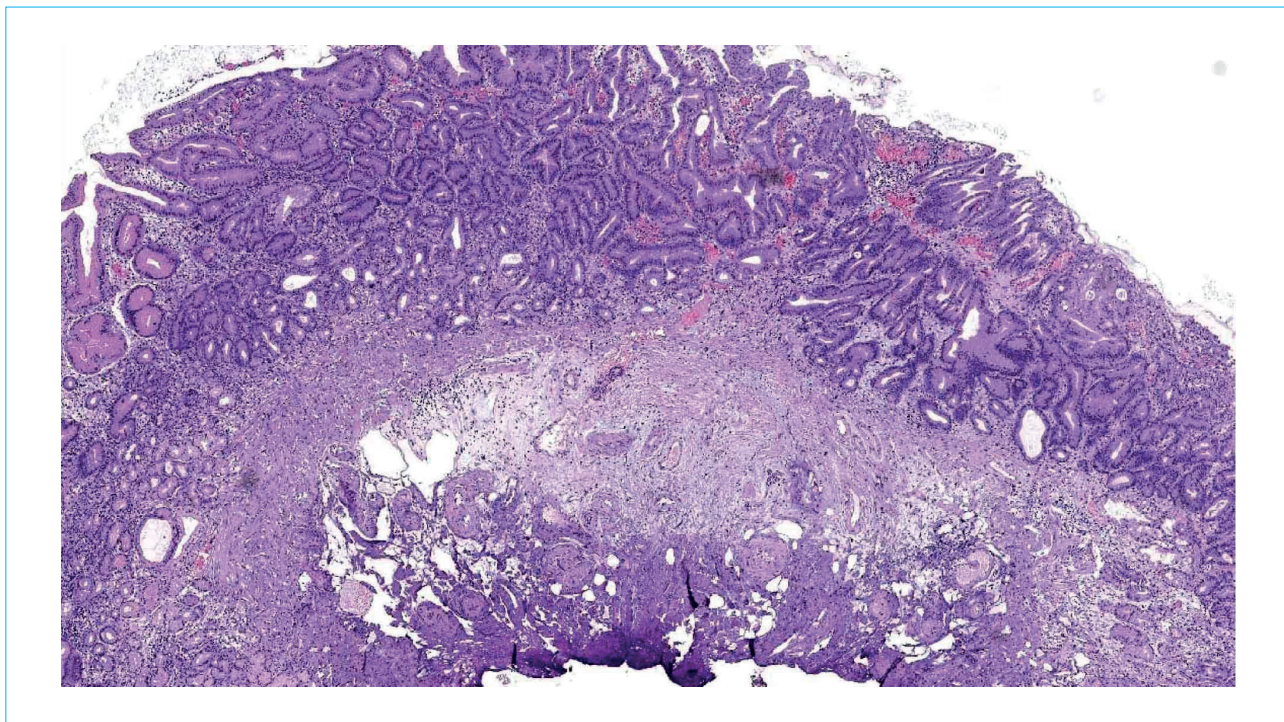


Рисунок 9. Случай 4. Пациентка 71 года. Очаг слабой дисплазии эпителия. Материал эндоскопической резекции. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 9. Case 4. Female patient, 71 years old. A focus of weak epithelial dysplasia. Endoscopic resection material. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

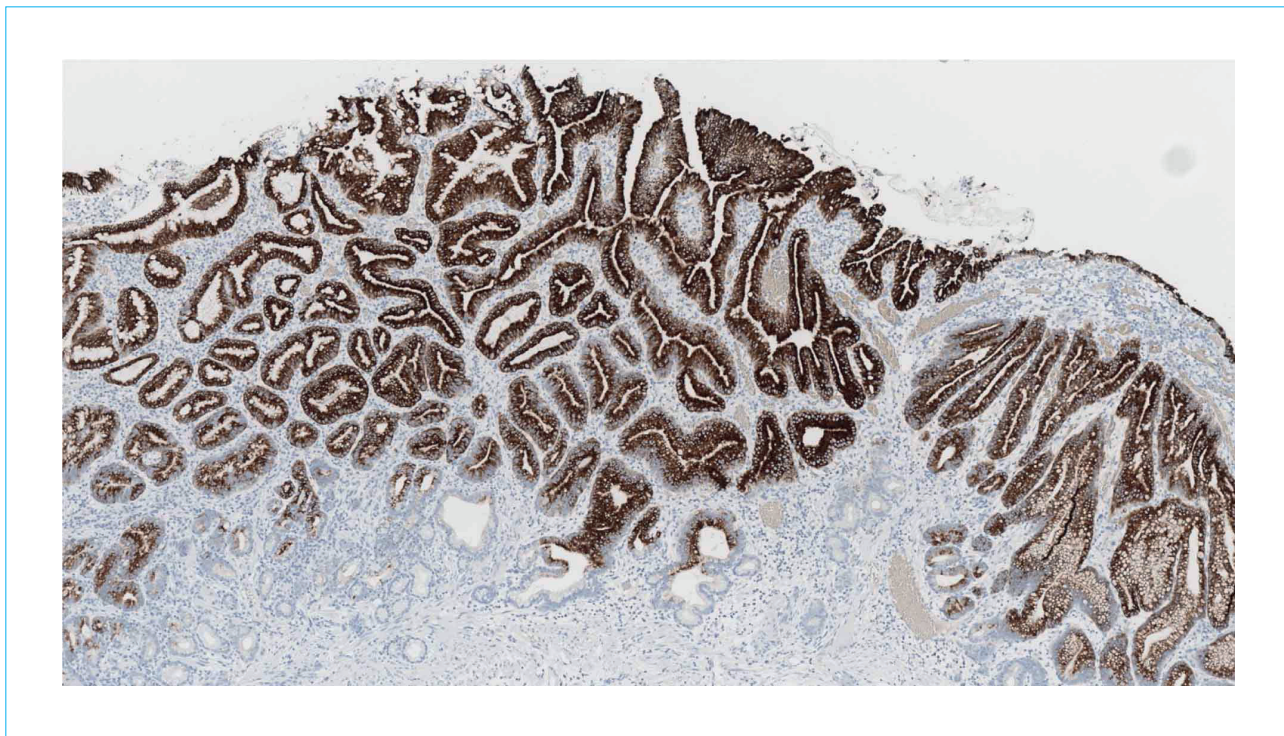


Рисунок 10. Случай 4. Пациентка 71 года. Желудочный иммунофенотип клеток очага слабой дисплазии. ИГХ-реакция с антителом к MUC5AC, $\times 120$

Figure 10. Case 4. Female patient, 71 years old. Gastric immunophenotype of weak dysplasia focus cells. IHC reaction with an antibody to MUC5AC, $\times 120$

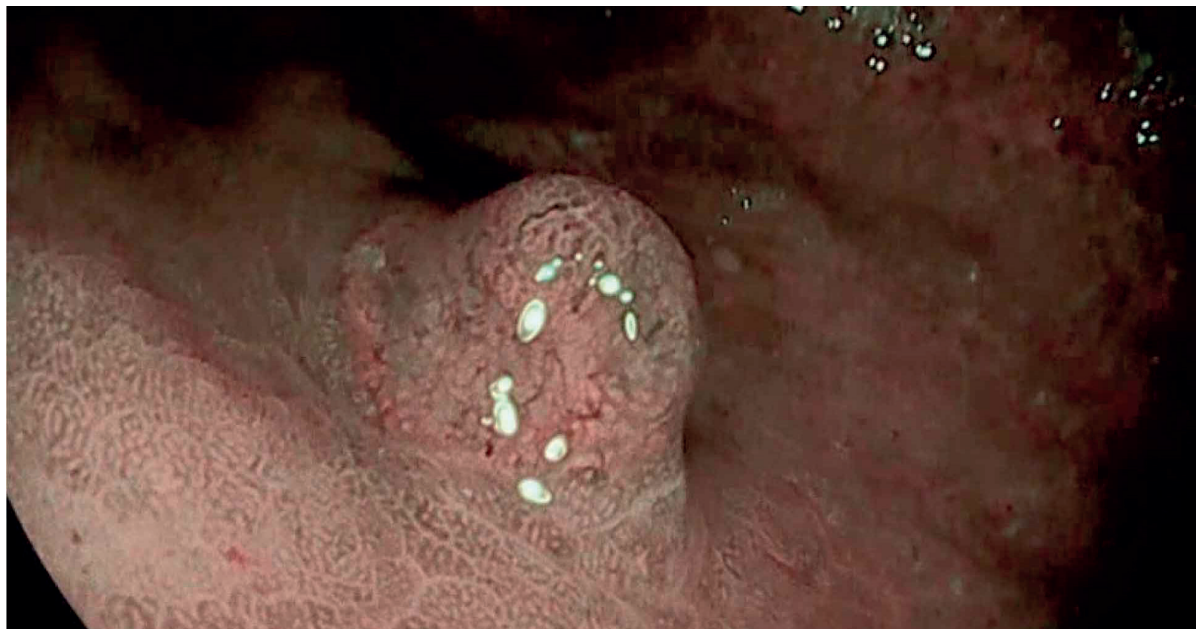


Рисунок 11. Случай 5. Пациентка 64 лет. Эндоскопическая картина приподнятого эпителиального новообразования диаметром до 8 мм, с характерными ветвистыми сосудами на поверхности в средней трети тела желудка по нижней стенке (эндофото)

Figure 11. Case 5. Female patient, 64 years old. Endoscopic picture of an elevated epithelial neoplasm up to 8 mm in diameter, with characteristic branched vessels on the surface in the middle third of the body of the stomach along the lower wall (endophoto)

картина гастрита с атрофией подозрительна в отношении аутоиммунного гастрита.

При гистологическом исследовании биоптатов тела желудка выявлены очаги неправильной формы желез, местами сливающихся и тесно расположенных с признаками дисплазии эпителия, а также слизистые железы с расширенным просветом и воспалительная инфильтрация со значительной примесью лейкоцитов, которые обнаруживаются в просвете диспластичных желез. Данная картина соответствует тяжелой дисплазии (high grade dysplasia) эпителия желудка (категория 4 по Венской классификации) (рис. 12). Дополнительно выявлен хронический слабовыраженный неактивный поверхностный гастрит антрального отдела желудка с очаговой гиперплазией фовеолярного слоя (степень 1, стадия 0), хронический слабовыраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с очаговой полной кишечной метаплазией (20 и 10 % площади биоптатов), распространенной псевдопилорической метаплазией и гиперплазией фовеолярного слоя (степень 1, стадия 2). Интегральный показатель гастрита по системе OLGA — степень 1, стадия 2. Биоптат из полипа кардиального отдела желудка содержит гиперплазированные валики с извитыми ямками, без признаков дисплазии эпителия — морфологическая картина гиперпластического полипа

кардиального отдела желудка. При проведении ИГХ-исследования с антителом к хромогранину А участки дисплазии были окружены железами с линейной и нодулярной гиперплазией нейроэндокринных клеток. В самой опухоли гиперплазии нейроэндокринных клеток не было обнаружено (рис. 13).

Случай 6

Пациентке 55 лет в связи с жалобами на диспепсию, изжогу, горечь во рту и тошноту проведена ЭГДС. Слизистая оболочка желудка в области антрального отдела очагово гиперемирована, также в антральном отделе определяется язвенный дефект размером 0,8 × 0,7 см, покрытый фибрином, без краевой эпителизации. В области средней трети тела желудка по большой кривизне определяется единичная эрозия до 6 мм с втяжением в центре, расширенными сосудами при осмотре в режиме NBI.

Биоптаты антрального отдела желудка содержат очаги хорошо сформированных желез кишечного типа несколько извитой формы, местами разветвленных и тесно расположенных с наличием клеток Панета и признаками слабой дисплазии (low grade dysplasia) эпителия желудка (категория 3 по Венской классификации) (рис. 14). В глубоких отделах обнаруживаются участки

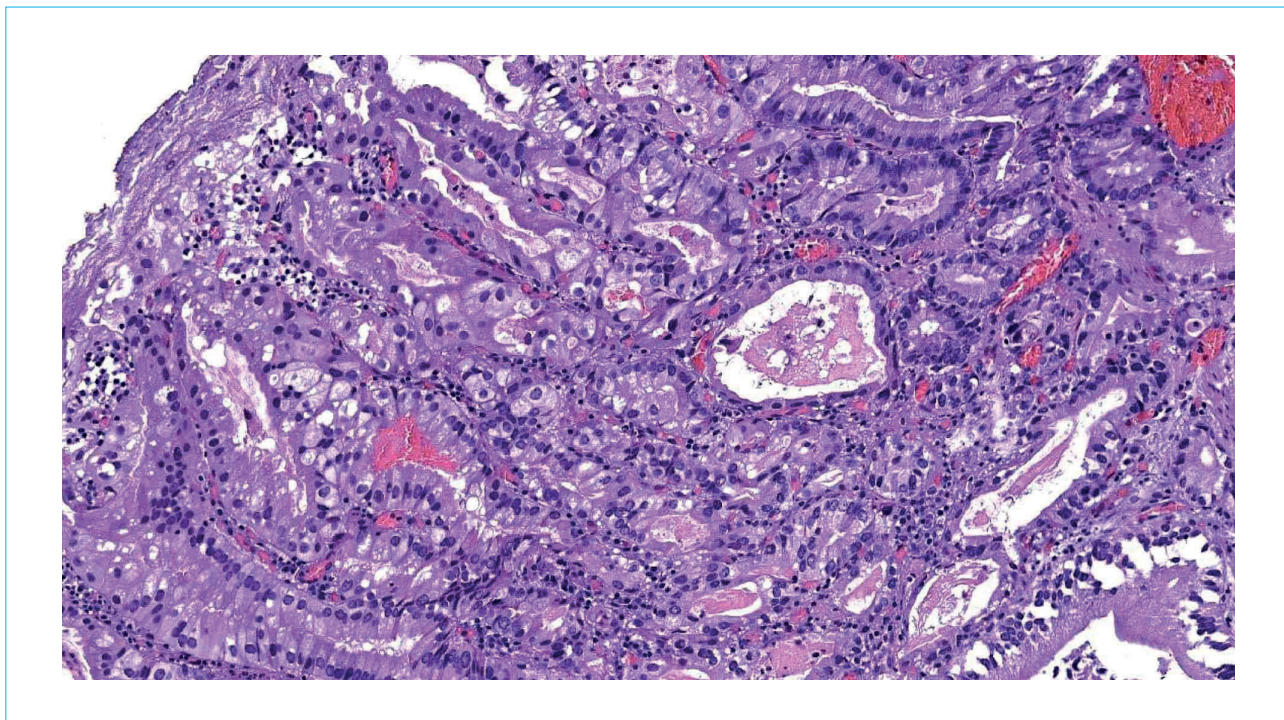


Рисунок 12. Случай 5. Пациентка 64 лет. Очаг тяжелой дисплазии эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 12. Case 5. Female patient, 64 years old. The focus of severe dysplasia of the epithelium. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

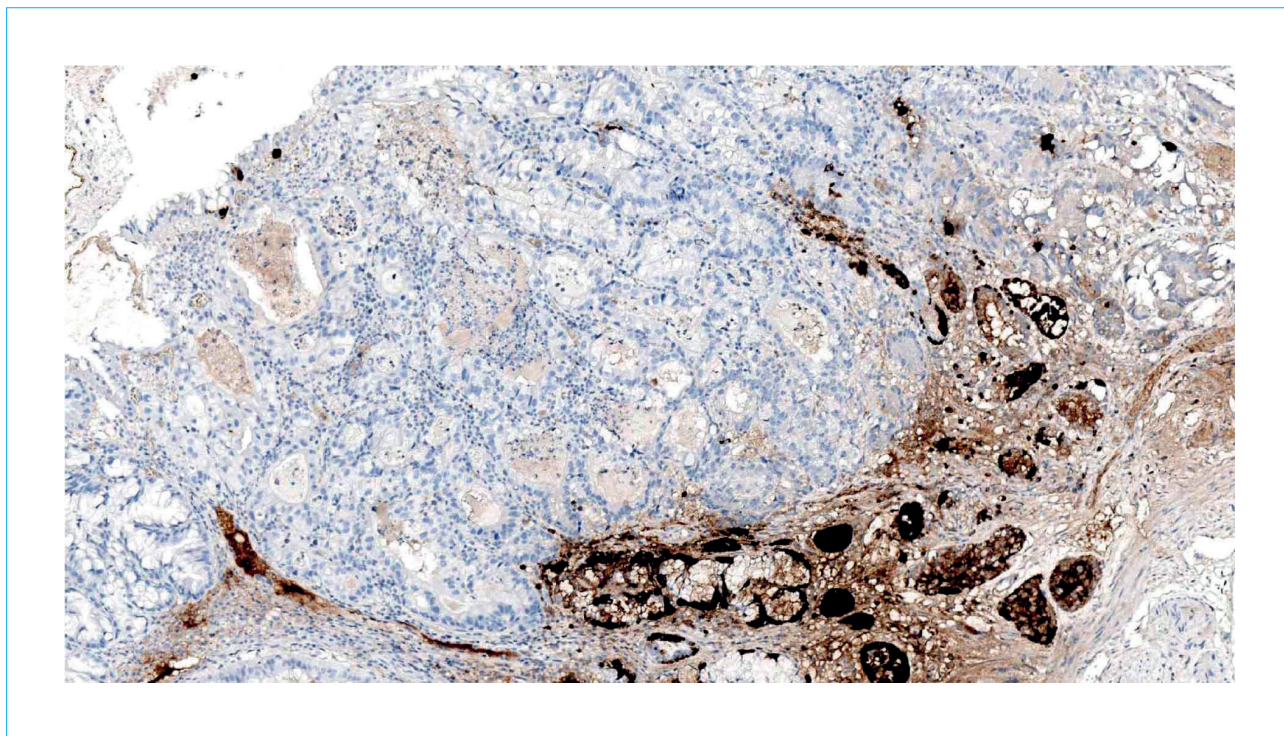


Рисунок 13. Случай 5. Пациентка 64 лет. Гиперплазия нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке тела желудка по периферии очага тяжелой дисплазии эпителия. ИГХ-реакция с антителом к хромогранину А, $\times 200$

Figure 13. Case 5. Female patient, 64 years old. Hyperplasia of neuroendocrine cells in the mucous membrane of the body of the stomach along the periphery of the focus of severe epithelial dysplasia. IHC reaction with an antibody to chromogranin A, $\times 200$

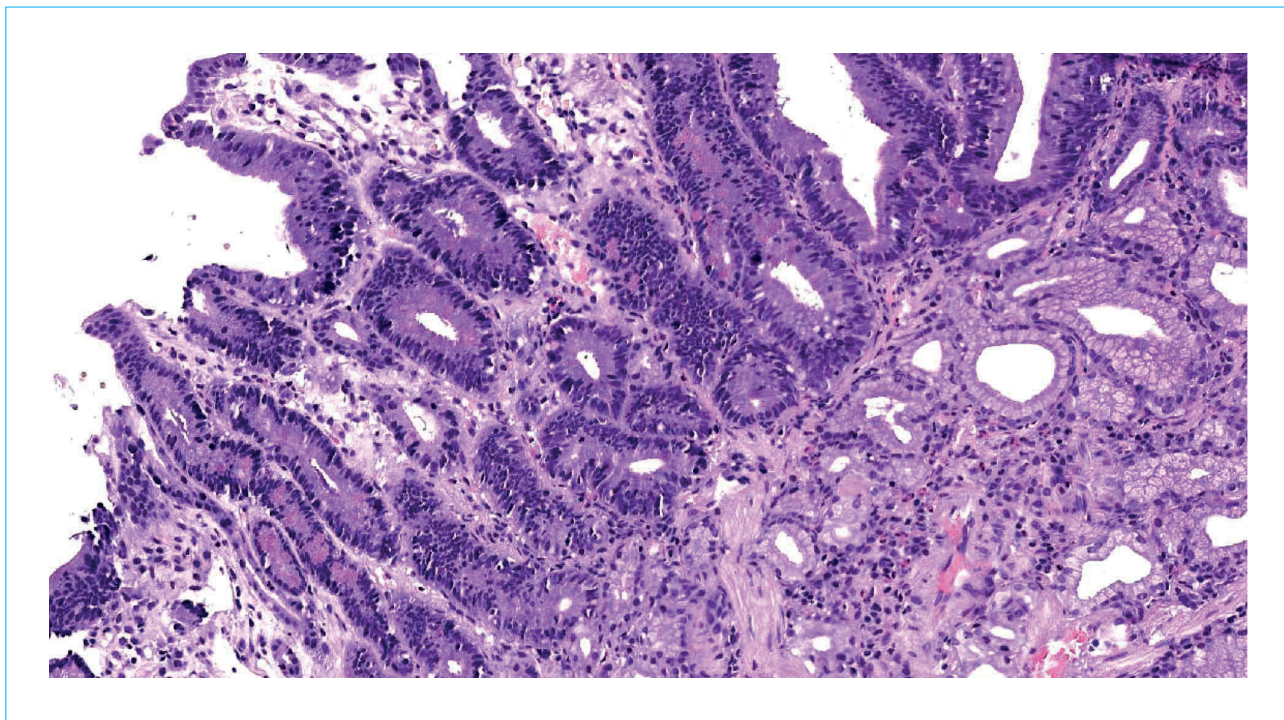


Рисунок 14. Случай 6. Пациентка 55 лет. Очаг слабой дисплазии эпителия в антральном отделе желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Figure 14. Case 6. Female patient, 55 years old. The focus of low grade dysplasia in the antrum of the stomach. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

гиперплазированной мышечной пластинки слизистой оболочки, слизистые железы с расширенным просветом. В поверхностных отделах определяются участки с эрозивной поверхностью. В биоптатах тела желудка в собственной пластинке слизистой оболочки обнаруживаются узловатого вида очаги опухоли солидного строения, представленные скоплениями клеток с округлыми ядрами и хорошо выраженной цитоплазмой, отмечается умеренный полиморфизм, митозы не определяются. Обнаруживаются участки, окруженные тонкой фиброзной капсулой.

Для проведения дифференциальной диагностики выполнено ИГХ-исследование. Выявлено диффузное интенсивно позитивное окрашивание цитоплазмы клеток опухоли в реакциях с антителами к хромогранину А и синаптофизину. Дополнительно отмечается повышенное содержание позитивно окрашенных клеток в окружающей слизистой оболочке по ходу желез (рис. 15). Индекс пролиферативной активности по Ki67 — позитивное окрашивание одиночных клеток опухоли ($< 3\%$).

Результаты ИГХ соответствуют высококодифференцированной НЭО желудка, G1. Размеры опухоли составляют менее 0,2 см, что соответствует микрокарциноиду («опухолька» — “tumourlet”).

Пациентке рекомендовано выполнение эндоскопической резекции опухоли антрального отдела желудка, в настоящее время она ожидает лечения.

Обсуждение

Хронический гастрит является фактором риска развития рака желудка. Наиболее распространенная причина хронического воспаления слизистой оболочки желудка — инфекция *H. pylori*, однако не менее важным является распознавание и других причин, в частности аутоиммунного поражения, которое в ряде случаев может сочетаться с *H. pylori*.

Непосредственные механизмы, лежащие в основе развития рака желудка у больных АИГ, до сих пор являются предметом дискуссии. В 1975 г. Pelayo Correa впервые предложил ступенчатую модель канцерогенеза желудка, которая произвела революцию в понимании патогенеза этого заболевания. Принято считать, что развитию рака желудка кишечного типа предшествует последовательность изменений слизистой оболочки: поверхностный гастрит (неатрофический гастрит) \rightarrow мультифокальный атрофический гастрит без кишечной метаплазии \rightarrow кишечная метаплазия полного типа (тонкокишечная) \rightarrow кишечная метаплазия неполного типа (толстокишечная) \rightarrow дисплазия низкой степени (неинвазивная дисплазия низкой степени) \rightarrow дисплазия высокой степени (неинвазивная дисплазия высокой степени) \rightarrow инвазивная аденокарцинома [3]. Таким образом, атрофический гастрит и кишечная метаплазия рассматриваются как предраковые изменения в желудке. Однако в последнее время значение кишечной метаплазии

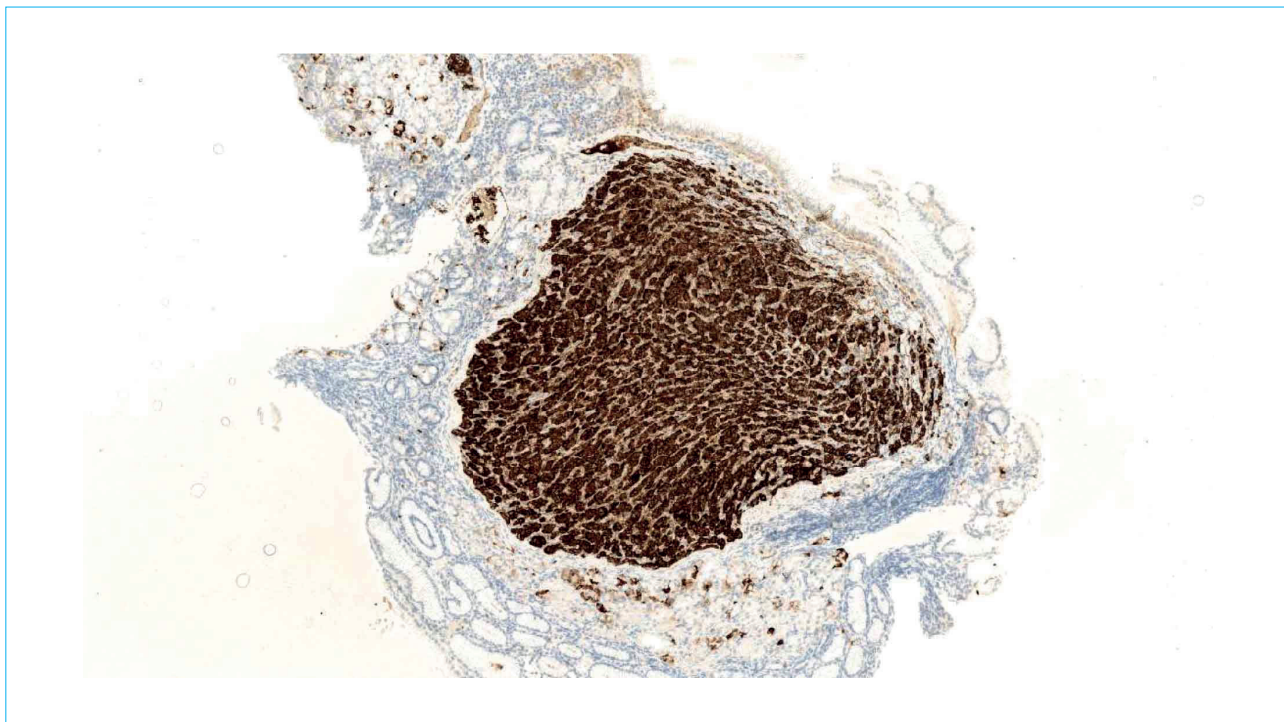


Рисунок 15. Случай 6. Пациентка 55 лет. Узелок нейроэндокринной опухоли. В окружающей слизистой оболочке отмечается повышенное содержание позитивно окрашенных клеток по ходу желез. ИГХ-реакция с антителом к хромогранину А, $\times 100$

Figure 15. Case 6. Female patient, 55 years old. Nodule of neuroendocrine tumour. In the surrounding mucosa, there is an increased content of positively stained cells along the glands. IHC reaction with antibody to chromogranin A, $\times 100$

в патогенезе рака желудка в отсутствие *H. pylori* ставится под сомнение [13, 14].

При АИГ атрофия желудка более выражена в проксимальном отделе, в то время как слизистая оболочка в дистальном отделе обычно остается неповрежденной [10, 11], что показано и в российском исследовании [15]. Атрофия и метаплазия при *H. pylori*-ассоциированном гастрите, напротив, первоначально возникают в дистальном отделе желудка и постепенно распространяются в направлении проксимального отдела желудка [11]. Во всех представленных случаях морфологические изменения с учетом преимущественного поражения тела желудка характерны для аутоиммунной природы гастрита. При этом поражение антрального отдела характеризовалось реактивными и гиперпластическими процессами, что не характерно для поражения при инфекции *H. pylori*, при этом по крайней мере у одной из пациенток имелись анамнестические данные об успешной эрадикации *H. pylori*.

На фоне воспаления и атрофии в желудке могут возникнуть два типа метаплазии: кишечная метаплазия и метаплазия, экспрессирующая спазмолитические полипептиды (spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia — SPEM). Кишечная метаплазия представлена двумя основными типами: полная кишечная метаплазия (тонкокишечный тип) и неполная кишечная метаплазия (тонкоколостокишечный и толстокишечный тип). Полной

кишечной метаплазии свойственно наличие бокаловидных и призматических всасывающих клеток, а также снижение экспрессии желудочного муцина (MUC1, MUC5AC и MUC6) и экспрессия интестинального муцина MUC2. Для неполной кишечной метаплазии характерно наличие бокаловидных и цилиндрических невсасывающих клеток, а также экспрессия желудочного муцина совместно с интестинальным муцином MUC2 [16].

SPEM, также известная как псевдопилорическая метаплазия, характеризуется экспрессией белков TFF2 и MUC6 и ассоциирована с развитием атрофии кислотопродуцирующей зоны, развивается в теле и дне желудка. SPEM не является определенным «этапом» в каскаде P. Correa, и на данный момент нет согласия в том, чтобы рассматривать SPEM как определенный предвестник рака желудка, а не просто как ассоциированное явление [17–19].

Представленные в нашем исследовании морфологические данные можно интерпретировать как альтернативную последовательность изменений при раке желудка у пациентов с АИГ. Мы предполагаем, что последовательность морфологических изменений «хронический аутоиммунный гастрит → псевдопилорическая метаплазия → дисплазия низкой степени → дисплазия высокой степени → аденокарцинома» может быть ответственной за канцерогенез в небольшом проценте наблюдений на фоне

АИГ. При этом данный механизм реализуется без предшествующего развития кишечной метаплазии, и, вероятно, псевдопилорическая метаплазия не трансформируется в кишечную.

Согласно гистологическим признакам и иммунофенотипированию, были описаны два основных подтипа дисплазии желудка: кишечный и желудочный тип. Желудочный тип можно разделить на фовеолярный и пилорический [20]. Эти поражения могут возникать *de novo* из нативной слизистой оболочки желудка, вне многоэтапной модели канцерогенеза желудка и проявлять признаки биологической агрессивности. В клинической практике часто наблюдаются смешанные фенотипы — кишечные и желудочные, поэтому в большинстве опубликованных работ по молекулярной патологии опухолей желудка не проводится различие между ними. Большинство имеющихся на сегодня данных относится к диспластическим поражениям желудка с кишечным фенотипом.

Гипергастринемия, возникающая как ответ на снижение желудочной секреции при аутоиммунном гастрите, приводит к гиперплазии энтерохромаффинных клеток и возможному развитию НЭО 1-го типа [7, 21]. М. Ruge et al. в начале наблюдения за пациентами с АИГ выявили в 79,1 % случаев линейную/микронодулярную гиперплазию ECL-клеток, в 6,6 % случаев — аденоматоидную гиперплазию/дисплазию, в 4,7 % случаев — НЭО 1-го типа [6]. В приведенных нами клинических случаях гиперплазия нейроэндокринных клеток была обнаружена у всех пациентов, при этом у двух пациентов она трансформировалась в НЭО.

В нашей когорте пациентов также был выявлен случай рака желудка с микросателлитной нестабильностью (dMMR/MSI). Согласно имеющимся исследованиям, опухоли с MSI-подтипом отличаются высокой частотой мутаций в генах, отвечающих за онкогенез (*HER-2*, *ERBB3*), и генах, осуществляющих контроль клеточного цикла. Развитие рака желудка при микросателлитной нестабильности наблюдается в небольшом проценте случаев, который, по данным литературы, составляет не более 10–15 %. Метаанализ четырех рандомизированных исследований по периоперационной или адъювантной химиотерапии продемонстрировал

лучшую общую выживаемость пациентов с MSI по сравнению с MSS-фенотипом [22].

Заключение

АИГ является одним из факторов риска развития рака желудка — молекулярно и фенотипически гетерогенного заболевания, однако непосредственные механизмы, лежащие в основе его развития у больных АИГ, в настоящее время вызывают множество дискуссий. С учетом роста случаев обнаружения АИГ проблема развития опухолей на фоне этого заболевания становится все более актуальной.

В нашем исследовании было установлено, что у всех пациентов с АИГ, включенных в исследование, локализация поражений преобладала в теле желудка, за исключением одного случая, при этом все выявленные раки были ранними и по иммунофенотипу — желудочными. Интересно, что представленные случаи опухолей не сопровождалась гиперплазией НЭК непосредственно в самой опухоли, а только в окружающей слизистой оболочке желудка. Дополнительно было обнаружено два случая ранних ГИСО, которые характеризовались низкой пролиферативной активностью и имели небольшие размеры.

Каскад Р. Соггеа подразумевает линейное прогрессирование от хронического гастрита к аденокарциноме желудка через атрофию слизистой оболочки желудка. Однако, принимая во внимание желудочный фенотип представленных в серии случаев опухолей, а также отсутствие выраженной кишечной метаплазии, можно предположить существование альтернативного пути канцерогенеза при АИГ, при котором, по нашему мнению, псевдопилорическая метаплазия (SPEM) предшествует аденокарциноме желудка со следующей последовательностью морфологических изменений «хронический гастрит → псевдопилорическая метаплазия → дисплазия → аденокарцинома», минуя стадию кишечной метаплазии. В литературе значение SPEM при гастрите точно не определено, поэтому для более глубокого анализа необходимы дальнейшие исследования пациентов с предраковыми состояниями и изменениями слизистой оболочки желудка при АИГ.

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31
3. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012;13(1):2–9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
4. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365–88. DOI: 10.1055/a-0859-1883
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латына Т.Л., Федоров Е.Д., Шентулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РФЭНДО» 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):70–99 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
6. Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.H., Genta R.M., et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8
 7. Bizzaro N., Antico A., Villalta D. Autoimmunity and gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):377. DOI: 10.3390/ijms19020377
 8. Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. Systematic review: Gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):375–82. DOI: 10.1111/apt.12177
 9. Chen C., Yang Y., Li P., Hu H. Incidence of gastric neoplasms arising from autoimmune metaplastic atrophic gastritis: A systematic review and case reports. *J Clin Med.* 2023;12(3):1062. DOI: 10.3390/jcm12031062
 10. Dilaghi E., Dottori L., Pivetta G., Dalla Bella M., Esposito G., Ligato I., et al. Incidence and predictors of gastric neoplastic lesions in corpus-restricted atrophic gastritis: A single-center cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2023. (Online ahead of print). DOI: 10.14309/ajg.0000000000002327
 11. Rugge M., Bricca L., Guzzinati S., Sacchi D., Pizzi M., Savarino E., et al. Autoimmune gastritis: Long-term natural history in naive Helicobacter pylori-negative patients. *Gut.* 2023;72(1):30–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327827
 12. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C., Russo M., Nouvenne A., Leandro G., et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8–S):100–3. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919
 13. Graham D.Y., Zou W.Y. Guilt by association: Intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(6):458–64. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000472
 14. Kinoshita H., Hayakawa Y., Koike K. Metaplasia in the stomach-precursor of gastric cancer? *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2063. DOI: 10.3390/ijms18102063
 15. Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Антонова Т.В., Липина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(5):13–20. [Losik Y.A., Selivanova L.S., Antonova T.V., Lapina T.L., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology.* 2016;26(5):13–20 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-13-20
 16. Businello G., Angerilli V., Parente P., Realdon S., Savarino E., Farinati F., et al. Molecular landscapes of gastric pre-neoplastic and pre-invasive lesions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9950. DOI: 10.3390/ijms22189950
 17. Goldenring J.R., Nam K.T., Wang T.C., Mills J.C., Wright N.A. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2207–10. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.023
 18. Dilaghi E., Baldaro F., Pilozi E., Conti L., Palumbo A., Esposito G., et al. Pseudopyloric metaplasia is not associated with the development of gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(9):1859–67. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001390
 19. Goldenring J.R., Mills J.C. Cellular plasticity, reprogramming, and regeneration: Metaplasia in the stomach and beyond. *Gastroenterology.* 2022;162(2):415–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.036
 20. Gullo I., Grillo F., Mastracci L., Vanoli A., Carneiro F., Saragoni L., et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica.* 2020;112(3):166–85. DOI: 10.32074/1591-951X-166
 21. Vanoli A., La Rosa S., Luinetti O., Klersy C., Manca R., Alvisi C., et al. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumour development: The predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum Pathol.* 2013;44(9):1827–37. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.02.005
 22. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., Kim Y.W., Kang W.K., Langley R.E., et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3392–400. DOI: 10.1200/JCO.19.01124

Сведения об авторах

Тертычный Александр Семенович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru; tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Пачуашвили Нано Владимировна — ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: npachuashvili@bk.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

Information about the authors

Alexander S. Tertychnyy* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: atertychnyy@yandex.ru; tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Nano V. Pachuashvili — Intern at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: npachuashvili@bk.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Нагорная Дарина Павловна — аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ndp.msk@ya.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5907-6195>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Лосик Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог 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: kollezion@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3528-7983>

Пonomarev Андрей Борисович — кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-5460>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением 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: pvpavlov@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

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» Минздрава России (Сеченовский Университет). Контактная информация: andresteam@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Федоренко Александр Алексеевич — 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: shyra10@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

Darina P. Nagornaya — Postgraduate at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ndp.msk@ya.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5907-6195>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tatlapina@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Ekaterina A. Losik — Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: kollezion@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3528-7983>

Andrey B. Ponomarev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-5460>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: pvpavlov@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: andresteam@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Aleksandr A. Fedorenko — Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shyra10@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

Протсенко Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по образовательным программам, Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).
Контактная информация: protsenko_d_d@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

Dmitry D. Protsenko — Cand. Sci. (Med.), Docent, Deputy Director for Educational Programs, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: protsenko_d_d@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

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, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

Поступила: 06.01.2023 Принята: 01.03.2023 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 06.01.2023 Accepted: 01.03.2023 Published: 30.06.2023



Clinical and Morphological Features of Dysplasia and Early Gastric Cancer in the Patients with Autoimmune Gastritis

Alexander S. Tertychnyy*, Nano V. Pachuashvili, Darina P. Nagornaya, Tatiana L. Lapina, Ekaterina A. Losik, Andrey B. Ponomarev, Pavel V. Pavlov, Andrey P. Kiryukhin, Aleksandr A. Fedorenko, Dmitry D. Protsenko, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to analyze a series of cases of dysplasia and early gastric cancer developed in patients with autoimmune gastritis (AIG), and to identify their clinical and morphological features.

Materials and methods. The study included six cases of detection of early gastric cancer on the background of AIG. Four out of six patients underwent endoscopic treatment, and in three out of six cases patients underwent endoscopic mucosectomy with dissection in the submucosal layer. One patient underwent endoscopic surgery in 2017, he continues annual dynamic follow-up without signs of tumour recurrence. A female patient with type 1 neuroendocrine tumour and mild dysplasia is awaiting treatment.

Results. In five out of six patients with AIG, the localization of lesions prevailed in the stomach body, while all detected tumours were early ones, and according to the immunophenotype — of a gastric type. The presented cases of tumours were not accompanied by hyperplasia of neuroendocrine cells directly in the area of the tumour itself, but only in the surrounding gastric mucosa. Additionally, several cases of early gastrointestinal stromal tumours were found, which were characterized by low proliferative activity and had small sizes.

Conclusion. The predominance of pseudopyloric metaplasia in the surrounding mucosa allows us to consider pseudopyloric metaplasia as a potentially significant change in the gastric mucosa of patients with AIG that may precede the development of gastric cancer.

Keywords: autoimmune gastritis, early stomach cancer, dysplasia, gastric adenocarcinoma, pseudopyloric metaplasia

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

For citation: Tertychnyy A.S., Pachuashvili N.V., Nagornaya D.P., Lapina T.L., Losik E.A., Ponomarev A.B., Pavlov P.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., Protsenko D.D., Ivashkin V.T. Clinical and Morphological Features of Dysplasia and Early Gastric Cancer in the Patients with Autoimmune Gastritis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):16–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-16-33>

Клинико-морфологические особенности дисплазии и раннего рака желудка, возникшего на фоне аутоиммунного гастрита

А.С. Тертычный*, Н.В. Пачуашвили, Д.П. Нагорная, Т.Л. Лапина, Е.А. Лосик, А.Б. Пономарев, П.В. Павлов, А.П. Кирюхин, А.А. Федоренко, Д.Д. Проценко, В.Т. Ивашкин

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

Цель исследования: проанализировать серию случаев дисплазии и раннего рака желудка, развившихся на фоне аутоиммунного гастрита (АИГ), и выявить их клинико-морфологические особенности.

Материалы и методы. В исследование было включено шесть случаев обнаружения раннего рака желудка на фоне АИГ. Четверо из шести пациентов прошли эндоскопическое лечение в 2022 г., в трех из шести случаев пациентам была выполнена эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое. Одному пациенту эндоскопическая операция была проведена в 2017 г., он продолжает ежегодное динамическое наблюдение по настоящему времени без признаков рецидива опухоли. Пациентка с сочетанием слабой дисплазии и нейроэндокринной опухолью 1-го типа ожидает лечения.

Результаты. У пяти из шести пациентов с АИГ опухоли были локализованы в теле желудка, при этом все выявленные случаи рака были ранними, а по иммунофенотипу — желудочными. Представленные случаи раннего рака не сопровождались гиперплазией нейроэндокринных клеток непосредственно в зоне самой опухоли, а только в окружающей слизистой оболочке желудка. В двух случаях дополнительно были

обнаружены ранние гастроинтестинальные стромальные опухоли, которые характеризовались низкой пролиферативной активностью и имели небольшие размеры.

Выводы. Преобладание псевдопилорической метаплазии в окружающей опухоль слизистой оболочке позволяет рассматривать псевдопилорическую метаплазию как потенциально значимое изменение в слизистой оболочке желудка пациентов с АИГ, которая может предшествовать развитию рака желудка.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, ранний рак желудка, дисплазия, аденокарцинома желудка, псевдопилорическая метаплазия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Нагорная Д.П., Лапина Т.Л., Лосик Е.А., Пономарев А.Б., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А., Проценко Д.Д., Ивашкин В.Т. Клинико-морфологические особенности дисплазии и раннего рака желудка, возникшего на фоне аутоиммунного гастрита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):16–33. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-16-33>

Introduction

Gastric cancer is one of the most urgent problems of modern medicine. According to statistics, stomach cancer ranks fifth in incidence and fourth in mortality from cancer worldwide [1].

Currently, the development of gastric cancer (primarily of the intestinal type according to the P. Lauren classification [2]) is considered as a multistage process that includes a sequence of changes in the mucous membrane: chronic inflammation, atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia, and adenocarcinoma [3]. The tactics of managing patients with precancerous conditions and changes in the stomach is determined by such risk factors for the development of gastric cancer as *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection, aggravated family history, atrophic gastritis, including autoimmune gastritis (AIG) [4, 5].

AIG is the result of an autoimmune attack on T cells; activation of T-dependent B-lymphocytes causes the production of autoantibodies to parietal cells and intrinsic factor of Castle, leading to the destruction of parietal cells with progressive hypochlorhydria and hypergastrinemia. Thus, over the years, AIG, characterized by malabsorption of vitamin B₁₂, can lead to pernicious anemia [6, 7].

AIG increases the risk of gastric cancer [7]. A meta-analysis showed that in pernicious anemia, the relative risk of gastric cancer is 6.8 (95 % confidence interval (95 % CI): 2.6–18.1) [8], and in autoimmune gastritis – 11.05 (95 % CI: 6.39–19.11) [9]. When followed up for an average of 5 years (1 to 17 years) in patients with atrophy limited only to the body of the stomach, the primary incidence per person-year of follow-up was 0.5 % for gastric cancer and 0.6 % for high-grade dysplasia. low-grade dysplasia – 2.8 %, type 1 neuroendocrine tumor – 3.9 % [10]. However, M. Rugge et al. in a seven-year follow-up of 211 patients with AIH (10,541 person-years), who had carefully excluded *H. pylori*

infection in history and during the study, did not reveal an increased risk of gastric cancer. The increased risk of adenocarcinoma recorded in patients with AIG is considered by the authors to be the result of an undetected (or unaccounted for) previous/current *H. pylori* infection [11].

The purpose of the case series study was to evaluate early cancer associated with AIG and identify potentially significant changes in the gastric mucosa of patients with AIG that may precede the development of gastric cancer.

Materials and methods

The study included six cases of detection of gastric tumors against the background of AIG, which were diagnosed in the clinics of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) in the period from 2017 to 2022. Four out of six patients were operated on in clinics in 2022. In three out of six cases, patients underwent endoscopic mucosectomy with dissection in the submucosal layer. One patient was operated on in 2017 and continues annual follow-up until now with no signs of tumor recurrence. A patient with a neuroendocrine tumor (NET) and mild dysplasia was offered endoscopic tumor removal and is awaiting treatment.

Processing of morphological biopsy and surgical materials was carried out according to the generally accepted method. The obtained histological material was fixed in 10% buffered formalin, processed in a histological wiring apparatus from Leica ASP200 (Germany), and embedded in paraffin. Next, the prepared serial sections were stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemical (IHC) study was performed on an automatic immunohistotainer Leica BOND III (Germany) according to standard protocols recommended by the manufacturer.

Table. Clinical and morphological data of patients with AIG
Таблица. Клинико-морфологические данные пациентов с АИГ

Case number Номер случая	Gender / Пол	Age, years Возраст, лет	Associated autoimmune diseases Сопутствующие аутоиммунные заболевания	<i>H. pylori</i> (morphological diagnostics) (морфологическая диагностика)	Localization of epithelial tumours Локализация эпителиальных опухолей	Tumour characterization according to Lauren Характеристика опухоли по Lauren	Tumour immunophenotype Иммунофенотип опухоли	Localization of mesenchymal tumours Локализация мезенхиальных опухолей	Characteristics of metaplasia in the body of the stomach Характеристика метоплазии в теле желудка	Hyperplasia of neuroendocrine cells Гиперплазия НЭК	Type 1 neuroendocrine tumour НЭО I-го типа
1	F / Ж	63	None / Нет	Not detected Не обнаружен	Body of the stomach Тело желудка	Diffuse type Диффузный тип	Gastric Желудочный	Antral gastric, GISO Антральный ГИСО	Disseminated pseudopyloric and focal complete intestinal metaplasia Распространенная псевдопилорическая и очаговая полная кишечная метоплазия	Linear, nodular Линейная, нодулярная	Yes Есть
2	F / Ж	68	Autoimmune thyroiditis, lung sarcoidosis Аутоиммунный тиреоидит, саркоидоз легких	Not detected Не обнаружен	Cardiac part of the stomach Кардиальный отдел желудка	Diffuse type Диффузный тип	Gastric Желудочный	Fundus, GISO Дно желудка, ГИСО	Disseminated pseudopyloric metaplasia Распространенная псевдопилорическая метоплазия	Linear Линейная	No Нет
3	M / М	57	Autoimmune thyroiditis Аутоиммунный тиреоидит	Not detected Не обнаружен	Body of the stomach Тело желудка	Mixed type Смешанный тип	Mixed (gastrointestinal) Смешанный (желудочно-кишечный)	—	Disseminated pseudopyloric and complete intestinal metaplasia Распространенная псевдопилорическая и полная кишечная метоплазия	Linear Линейная	No Нет
4	F / Ж	71	None / Нет	Not detected Не обнаружен	Body of the stomach Тело желудка	Diffuse type Диффузный тип	Gastric Желудочный	—	Disseminated pseudopyloric metaplasia Распространенная псевдопилорическая метоплазия	Linear, nodular Линейная, нодулярная	No Нет
5	F / Ж	64	Berger's disease Болезнь Берже	Not detected Не обнаружен	Body of the stomach Тело желудка	Diffuse type Диффузный тип	Gastric Желудочный	—	Disseminated pseudopyloric metaplasia Распространенная псевдопилорическая метоплазия	Linear, nodular Линейная, нодулярная	No Нет
6	F / Ж	55	None / Нет	Not detected (history of eradication therapy) Не обнаружен (эрадикационная терапия в анамнезе)	Antrum of the stomach Антральный отдел желудка	—	Intestinal Кишечный	—	Disseminated pseudopyloric metaplasia Распространенная псевдопилорическая метоплазия	Linear, nodular Линейная, нодулярная	Yes Есть

Note: * — patient's age at diagnosis.

Примечание: * — возраст пациента на момент постановки диагноза; ГИСО — гастрингестинальная стромальная опухоль; НЭК — нейроэндокринные клетки; НЭО — нейроэндокринная опухоль.

Results

Five of the six patients were female, median age made 64 years (minimum age – 55 years, maximum age – 71 years). Three of the six patients had other autoimmune diseases, which is characteristic of AIG [12]: one patient had autoimmune thyroiditis and pulmonary sarcoidosis, the second had autoimmune thyroiditis, and the third had Berger's disease.

Clinical and morphological data of patients with AIG included in the study are presented in Table.

Case 1

A 63-year-old female patient was examined due to complaints of dyspepsia. Previously, the patient underwent EGDS three times, the results of which were interpreted as “superficial gastritis”, however, the latest study revealed a flat ulcerative defect in the upper third of the body of the stomach along the lesser curvature of 0.8×1.0 cm, histological examination revealed the growth of cricoid-cell cancer. Diagnosis: Cancer of the upper third of the stomach st2N0M0, stage 1. Based on the results of the interdisciplinary oncological consultation, it was decided to conduct surgical

treatment in the amount of total gastrectomy with D2 lymph node dissection.

Histological examination of the surgical material confirmed the diagnosis of early ring cell carcinoma of the body of the stomach with focal invasion into the submucosa (pT1b G3) (Fig. 1). No signs of perineural and vascular invasion were found (LV–, Pn–). Lymph nodes had no signs of metastatic disease (N0).

Outside the tumour – a picture of chronic atrophic autoimmune gastritis with widespread pseudopyloric and focal complete intestinal metaplasia, foci of foveolar hyperplasia, severe inflammation with moderate activity. In the muscular membrane, a nodule formed by elongated cells was found, the cells formed chaotically directed bundles, mitoses were not detected, pronounced hypertrophy of the muscular membrane attracted attention. The results of the IHC study in the form of a positive reaction of tumour cells with CD117 and DOG-1 corresponded to the emerging gastrointestinal stromal tumour (GIST) of the stomach, a spindle cell variant of the structure with low proliferative activity (G1). Also, according to the results of IHC reactions with chromogranin A, an increased content of positively stained

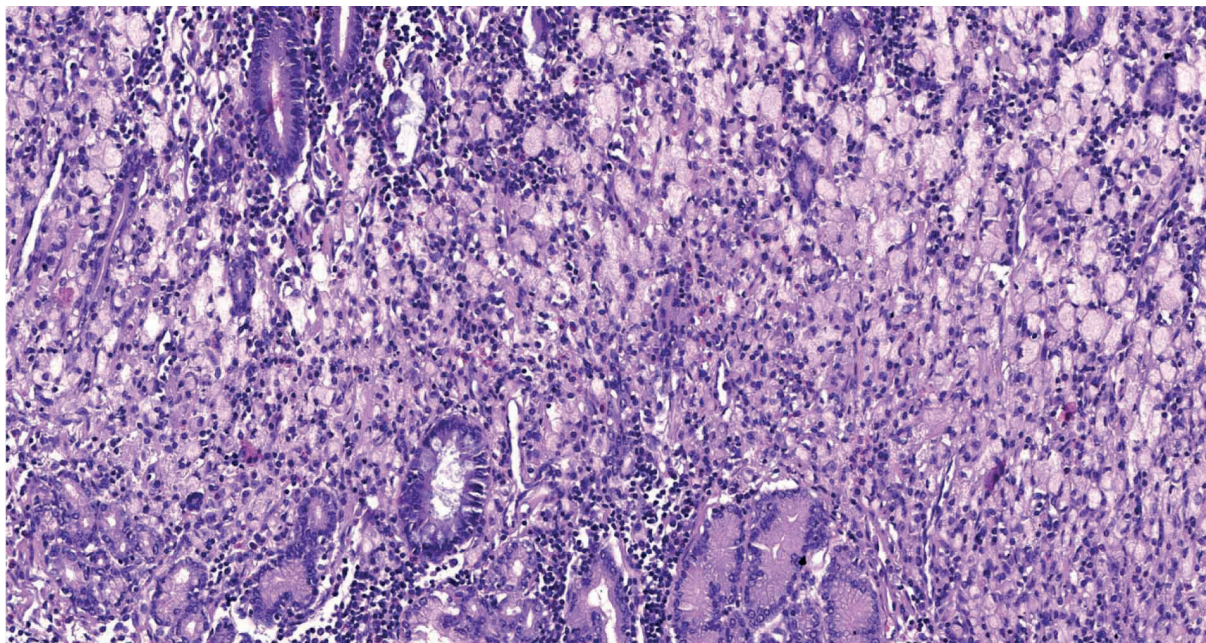


Figure 1. Case 1. Female patient, 63 years old. Early cricoid cell carcinoma of the body of the stomach. The accumulation of cricoid cells in the lamina propria of the mucosa with the presence of a single focus of intestinal metaplasia. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

Рисунок 1. Случай 1. Пациентка 63 лет. Ранний перстневидноклеточный рак тела желудка. Скопление перстневидных клеток в собственной пластинке слизистой с наличием одиночного очага кишечной метаплазии. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

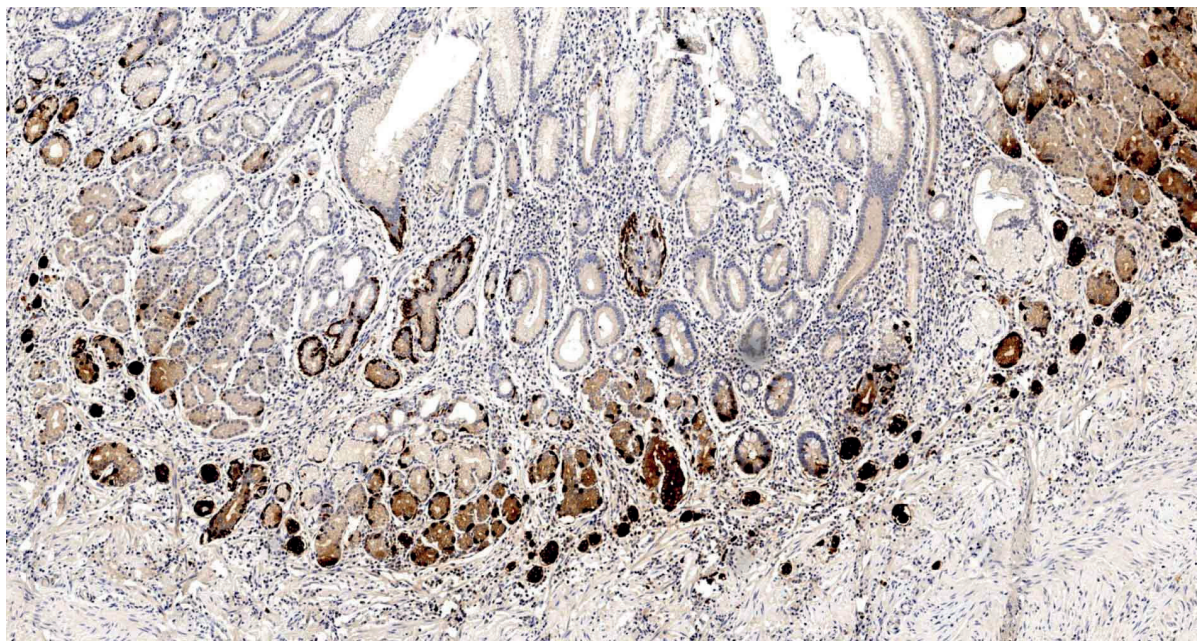


Figure 2. Case 1. Female patient, 63 years old. Hyperplasia of neuroendocrine cells in the mucosa of the body of the stomach: simple, linear and nodular. IHC reaction with antibody to chromogranin A, $\times 200$

Рисунок 2. Случай 1. Пациентка 63 лет. Гиперплазия нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке тела желудка: простая, линейная и нодулярная. ИГХ-реакция с антителом к хромогранину А, $\times 200$

cells along the glands and the formation of multiple small nodules were revealed, which indicated hyperplasia of neuroendocrine cells of the gastric mucosa and testified in favour of AIG (Fig. 2).

Case 2

Three years ago, a highly differentiated NET of the body of the stomach (T1N0M0) was detected in a 71-year-old female patient, and therefore, argon plasma coagulation was performed. She applied to this hospital with complaints of heartburn and dyspepsia.

EGDS was conducted. In the cardiac part of the stomach, along the lesser curvature, a polypoid formation was found on a wide base with the convergence of vessels to this formation with hyperemic mucosa and retraction in the centre. Histological examination of the mass revealed a moderately differentiated cT1NxM0 adenocarcinoma. Laparoscopic atypical resection of the stomach, biopsy of paracardial lymph nodes and lymph nodes of the celiac trunk, as well as drainage of the abdominal cavity were performed.

Histological examination of the surgical material confirmed moderately low-grade adenocarcinoma of the cardia of the stomach with invasion into the submucosal layer (pT1b), dense lymphocytic

infiltration of the tumour tissue (TIL+) (Fig. 3). Perineural, lymphovascular invasion was not detected (Pn–, LV–), tumour metastases to the lymph nodes were also not detected (N0). In the outer layers of the muscle wall – nodular growth with a diameter of about 1 cm of tumour tissue formed by spindle-shaped cells, which was an accidental finding at operation. In the gastric mucosa outside the tumour – a picture of chronic gastritis with moderate activity, with areas of atrophy with widespread pseudopyloric metaplasia, foci of foveolar hyperplasia, hyperplastic lymphoid follicles with germinal centres.

An IHC study of adenocarcinoma tissue revealed a loss of expression of microsatellite instability markers MSH2 and MSH6, while maintaining the expression of DNA repair proteins MLH1 and PMS2, and therefore the tumour was classified as microsatellite unstable (dMMR/MSI). The index of proliferative activity according to Ki67 reached 70 % in some fields of vision. Her2-status of the stomach tumour was negative. When reacting with PD-L1, positively stained immune cells accounted for 20 % of the area occupied by tumour cells (CPS = 20), tumour cells had negative staining. In reaction with antibodies to chromogranin A and synaptophysin, positive

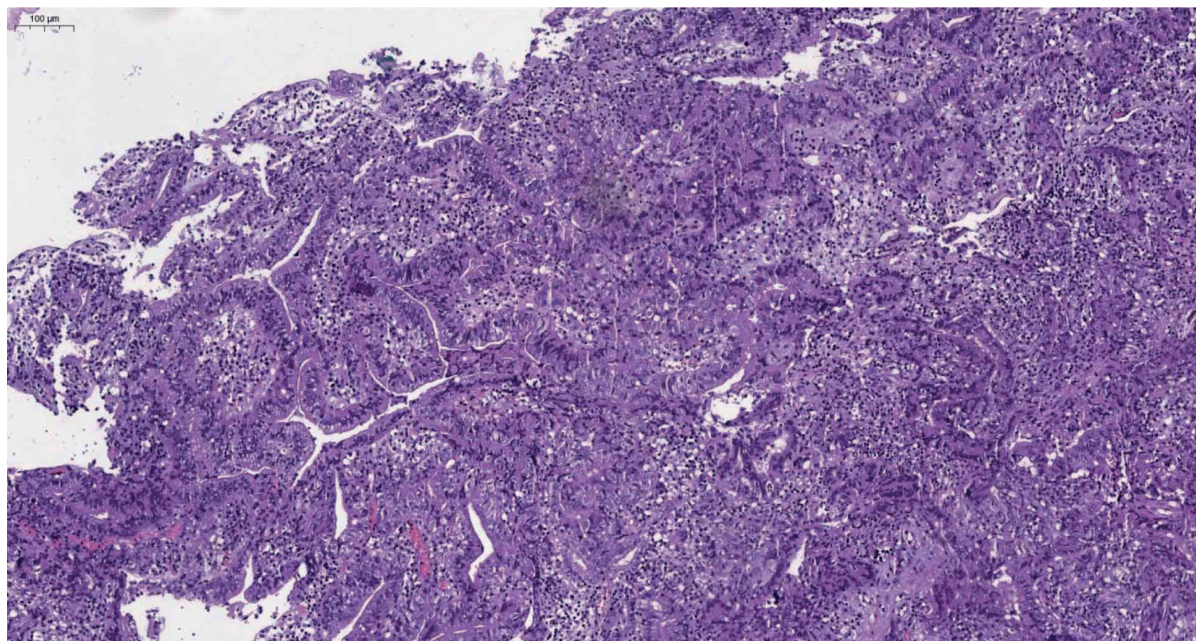


Figure 3. Case 2. Female patient, 71 years old. The tumour has the structure of a moderately low-grade adenocarcinoma with a pronounced lympho-leukocyte infiltration in the surrounding stroma. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

Рисунок 3. Случай 2. Пациентка 71 года. Опухоль имеет строение умеренно-низкодифференцированной аденокарциномы с выраженной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией в окружающей строме. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

staining of individual tumour cells was obtained, as well as simple and linear hyperplasia of neuroendocrine cells with the presence of five or more consecutive cells in the epithelium of the glands in the surrounding gastric mucosa outside the tumour. Immunophenotyping of gastric GIST nodule showed positive staining of tumour cells in reactions with antibodies to CD117 and DOG-1, Ki67 proliferation index was less than 3 % (G1) (Fig. 4).

Case 3

A 64-year-old male patient has been observed for AIG since 2015. Biopsy from 2015 detected reactive changes in the epithelium and focal hyperplasia of the foveolar layer in the mucous membrane of the antrum of the stomach; in the body of the stomach — chronic atrophic gastritis with extensive areas of pseudopyloric and complete intestinal metaplasia, thickening of the muscularis mucosa and small lymphoid accumulations. The glands of the body of the stomach were not found in the studied biopsies. In 2017, a highly differentiated adenocarcinoma of the lower third of the body of the stomach was diagnosed (Fig. 5), for

which the patient underwent endoscopic removal of the tumour. IHC study of tumour tissue with antibodies to MLH1, MSH2, MSH6, and PMS2 revealed positive expression of these markers preserved in the nuclei of tumour cells; therefore, the tumour was classified as microsatellite stable (pMMR/MSS). When carrying out the reaction with antibodies to MUC5AC mucins, diffuse positive staining of the cytoplasm of tumour cells and focal positive staining in the reaction with MUC2 were obtained. The immunophenotype of the tumour was regarded as mixed gastrointestinal with a predominance of gastric (Fig. 6).

During the planned EGDS in 2022, no signs of tumour growth were found, an endoscopic picture of gastritis with atrophy was established, and a biopsy was taken according to OLGA to assess the dynamics of atrophy. Histological examination revealed chronic mild inactive superficial gastritis of the antrum with focal hyperplasia of the foveolar layer (grade 1, stage 0), as well as chronic mild inactive atrophic gastritis of the body of the stomach with widespread complete intestinal metaplasia (80 % of the biopsy area), focal pseudopyloric metaplasia, solitary cysts and hyperplasia of the

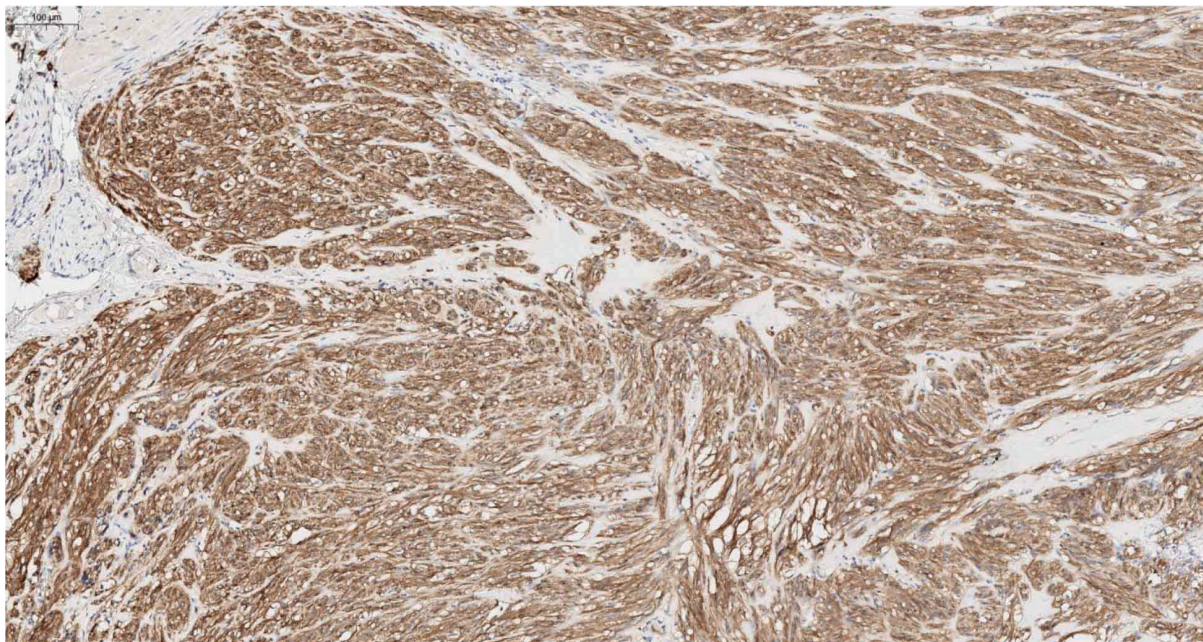


Figure 4. Case 2. Female patient, 71 years old. Gastrointestinal stromal tumour nodule. IHC reaction with anti-CD117 antibody (c-KIT), $\times 200$

Рисунок 4. Случай 2. Пациентка 71 года. Узелок гастроинтестинальной стромальной опухоли. ИГХ-реакция с антителом к CD117 (c-KIT), $\times 200$

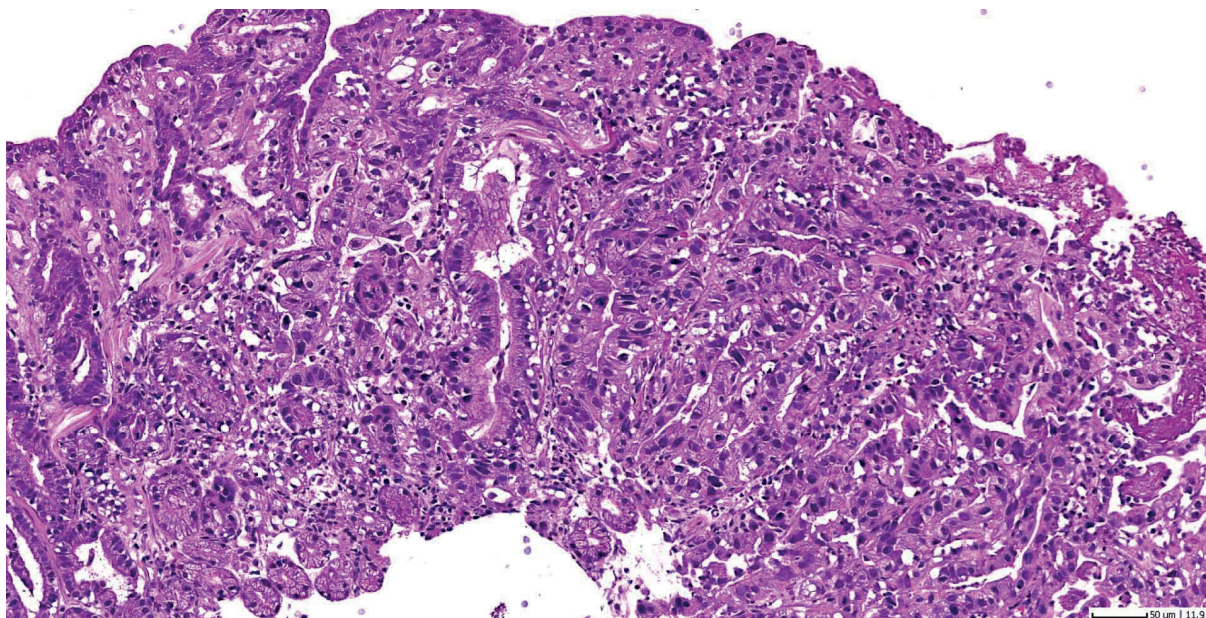


Figure 5. Case 3. Male patient, 64 years old. Highly differentiated intramucosal adenocarcinoma of the body of the stomach. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 280$

Рисунок 5. Случай 3. Пациент 64 лет. Внутрислизистая высокодифференцированная аденокарцинома тела желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 280$

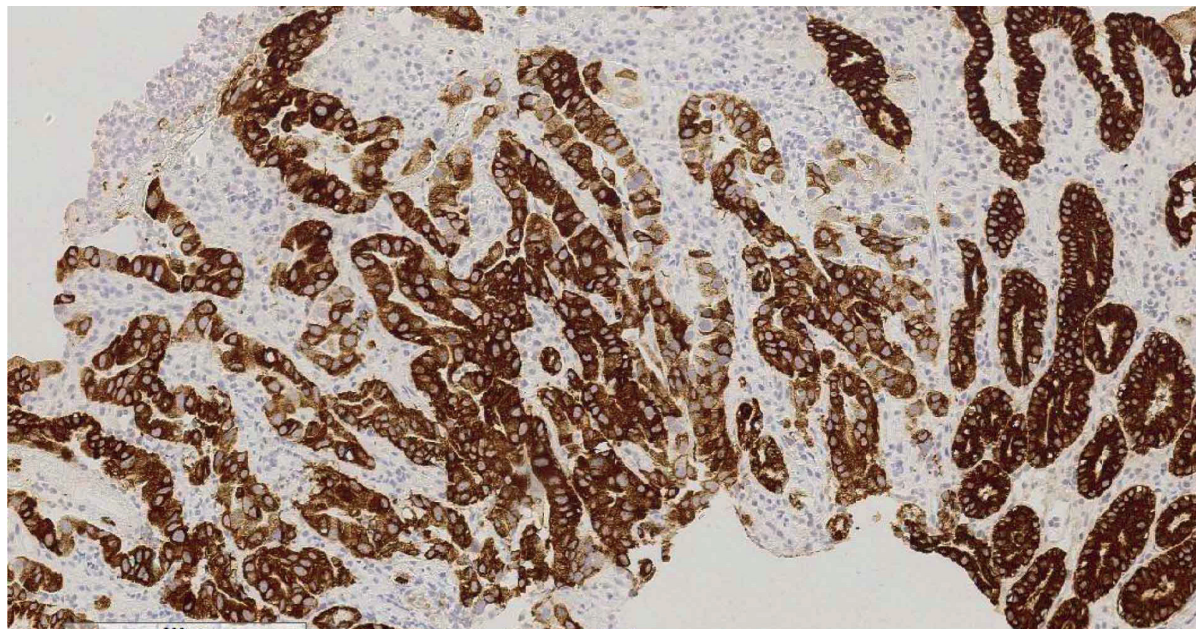


Figure 6. Case 3. Male patient, 64 years old. Gastric immunophenotype of tumour cells. IHC reaction with an antibody to MUC5AC, $\times 280$

Рисунок 6. Случай 3. Пациент 64 лет. Желудочный иммунофенотип опухолевых клеток. ИГХ-реакция с анти-телом к MUC5AC, $\times 280$

foveolar layer (grade 2, stage 3). The integral indicator of gastritis according to the OLGA system was grade 2, stage 3.

Case 4

In April 2021, female patient C., aged 71, was diagnosed with erosive gastritis not associated with *H. pylori*.

Routine endoscopy in 2022 showed the gastric mucosa with minimal edema and hyperemia, without erosion. Attention was drawn to the reduction of gastric folds of greater curvature due to the thinning of the mucous membrane in the body of the stomach. In the middle third of the body of the stomach, closer to the posterior wall, an area with a depression (0–IIc) up to 3 mm in size was visualized (Fig. 7), when viewed in a narrow spectrum with an irregular tortuous pit and capillary pattern. In the antrum, the epithelium of the mucous membrane is also somewhat thinned. Endoscopic picture of diffuse atrophic gastritis, probably of an autoimmune nature.

Morphological study of the lesion in the body of the stomach showed that the biopsy contained foci of well-formed glands of a convoluted shape, branched in places and closely located with signs of weak dysplasia (low grade dysplasia) of the gastric epithelium (category 3 according to the

Vienna classification) (Fig. 8). In the deep sections, mucous glands with an enlarged lumen were found. In the superficial sections, areas with an eroded surface were determined. Chronic mild inactive superficial gastritis of the antrum with focal hyperplasia of the foveolar layer (grade 1, stage 0) was revealed, as well as chronic mild inactive atrophic gastritis of the body of the stomach with widespread pseudopyloric metaplasia and hyperplasia of the foveolar layer (grade 1, stage 2). The integral indicator of gastritis according to the OLGA system was grade 1, stage 2.

Endoscopic mucosectomy with submucosal dissection was performed. The tumour was removed within the unaffected tissues (Fig. 9). Immunophenotyping yielded a gastric phenotype of tumour cells with diffuse expression of mucin MUC5AC (Fig. 10).

Case 5

A 64-year-old female patient was hospitalized with complaints of dyspepsia. According to EGDS data, in the arch, upper, middle, lower thirds of the body of the stomach and along the greater curvature, the mucous membrane was diffusely significantly thinned, atrophic, without extensive foci of intestinal metaplasia of the epithelium. In the middle third of the body of the stomach along

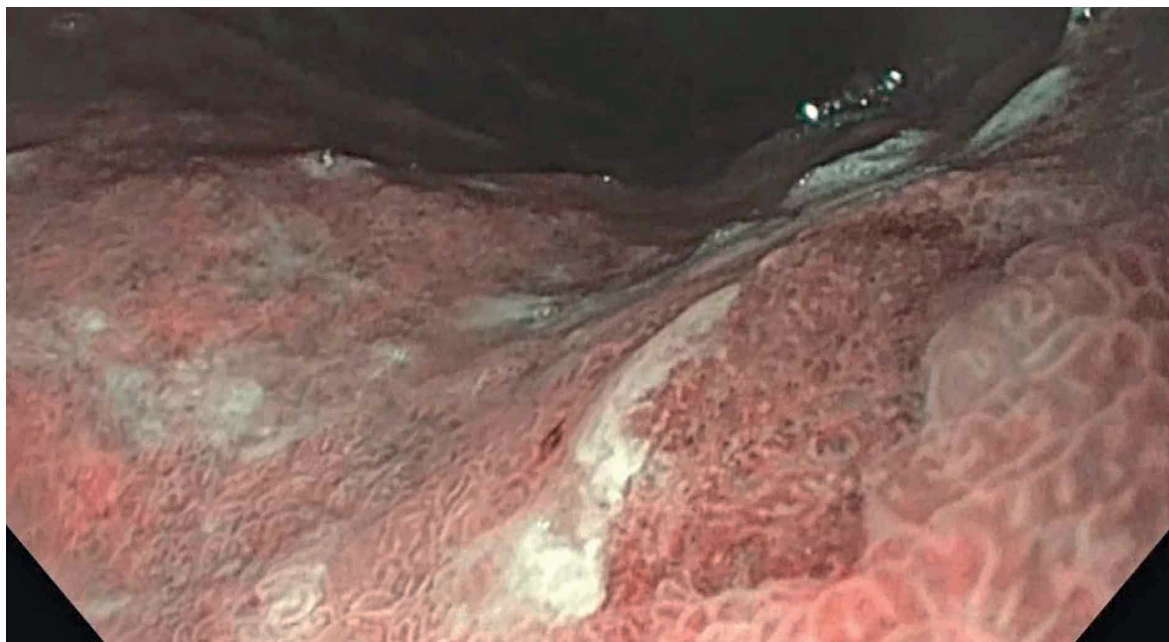


Figure 7. Case 4. Female patient, 71 years old. Endoscopic picture of the lesion with depression (0–IIc) in the middle third of the body of the stomach closer to the posterior wall, up to 3 mm in size (endophoto)

Рисунок 7. Случай 4. Пациентка 71 года. Эндоскопическая картина очага поражения с депрессией (0–IIc) в средней трети тела желудка ближе к задней стенке размером до 3 мм (эндофото)

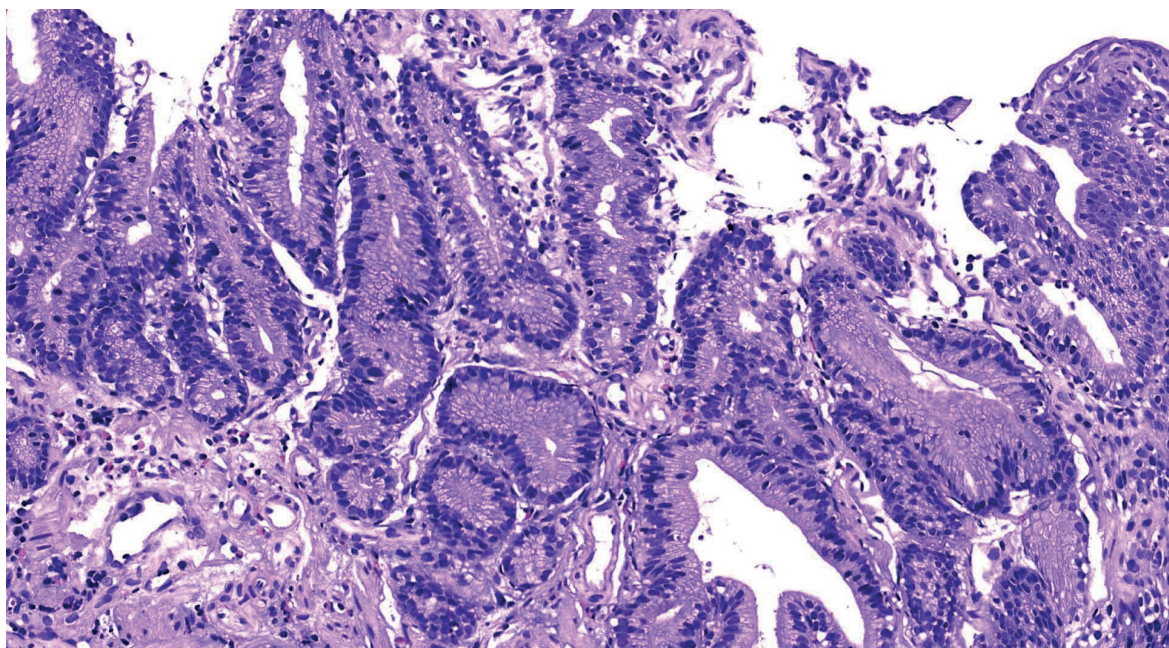


Figure 8. Case 4. Female patient, 71 years old. A focus of weak epithelial dysplasia. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

Рисунок 8. Случай 4. Пациентка 71 года. Очаг слабой дисплазии эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

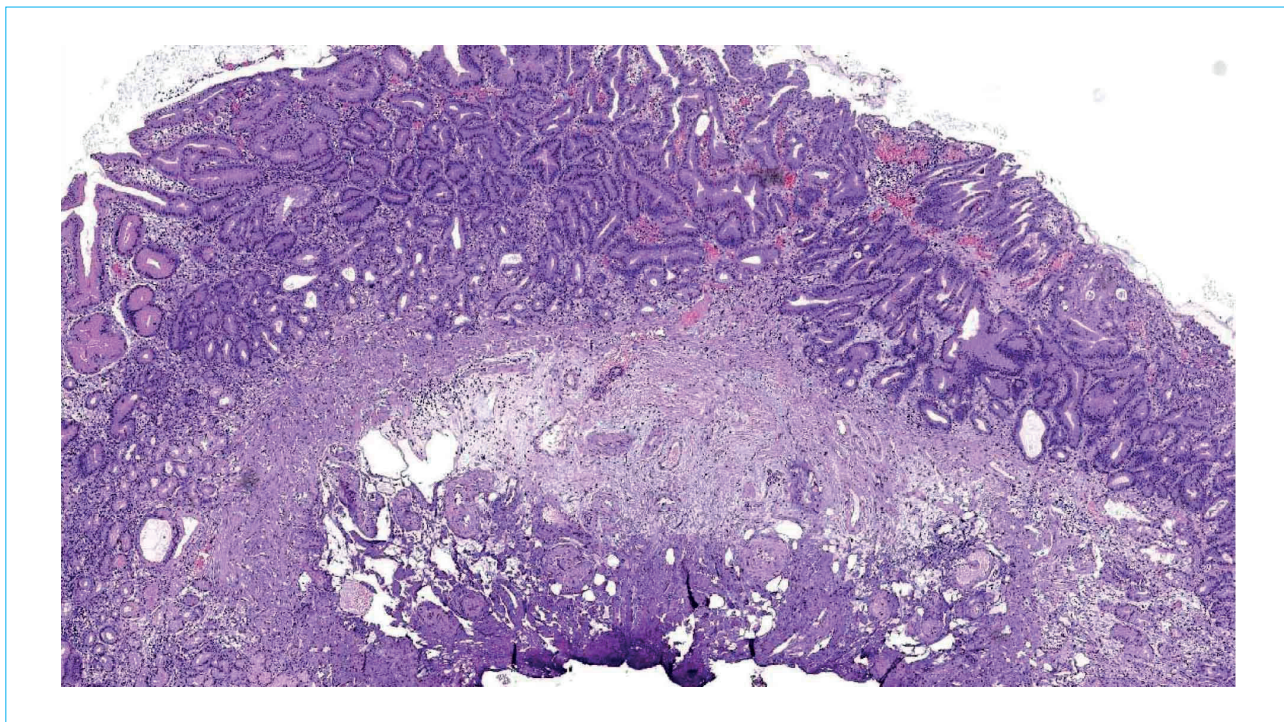


Figure 9. Case 4. Female patient, 71 years old. A focus of weak epithelial dysplasia. Endoscopic resection material. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 100$

Рисунок 9. Случай 4. Пациентка 71 года. Очаг слабой дисплазии эпителия. Материал эндоскопической резекции. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

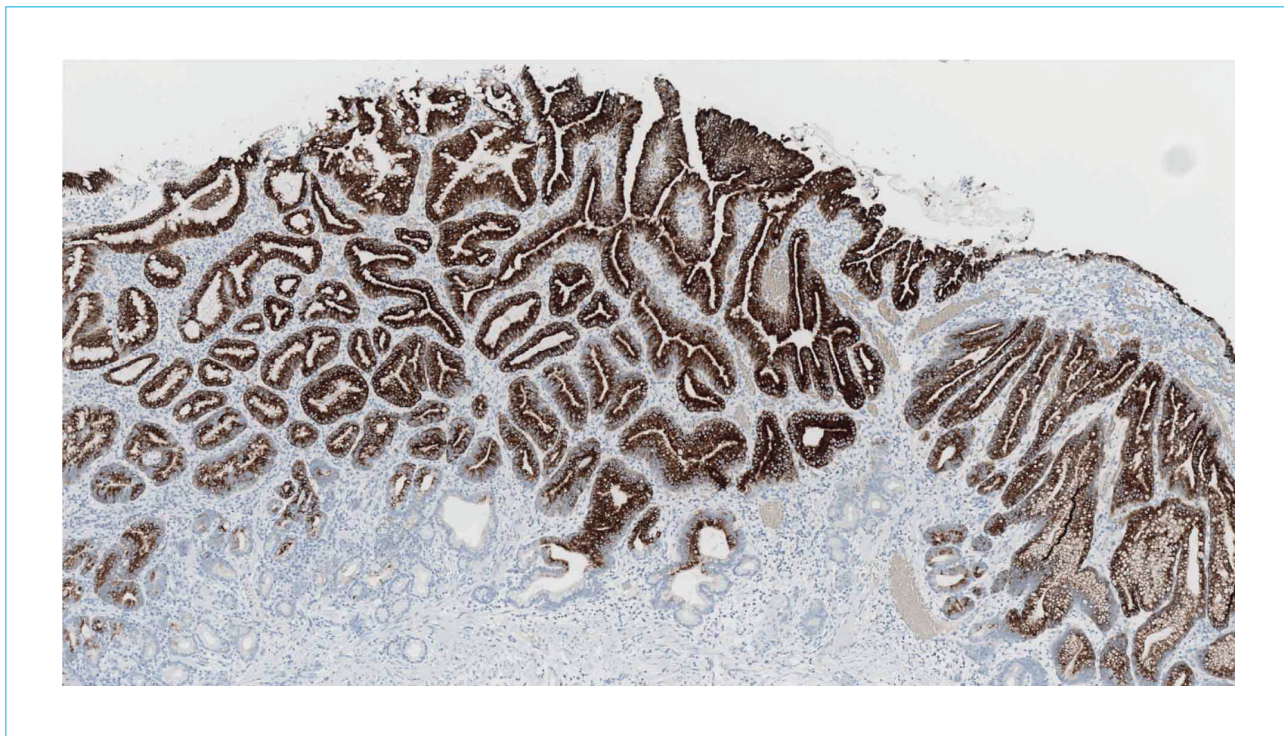


Figure 10. Case 4. Female patient, 71 years old. Gastric immunophenotype of weak dysplasia focus cells. IHC reaction with an antibody to MUC5AC, $\times 120$

Рисунок 10. Случай 4. Пациентка 71 года. Желудочный иммунофенотип клеток очага слабой дисплазии. ИГХ-реакция с антителом к MUC5AC, $\times 120$

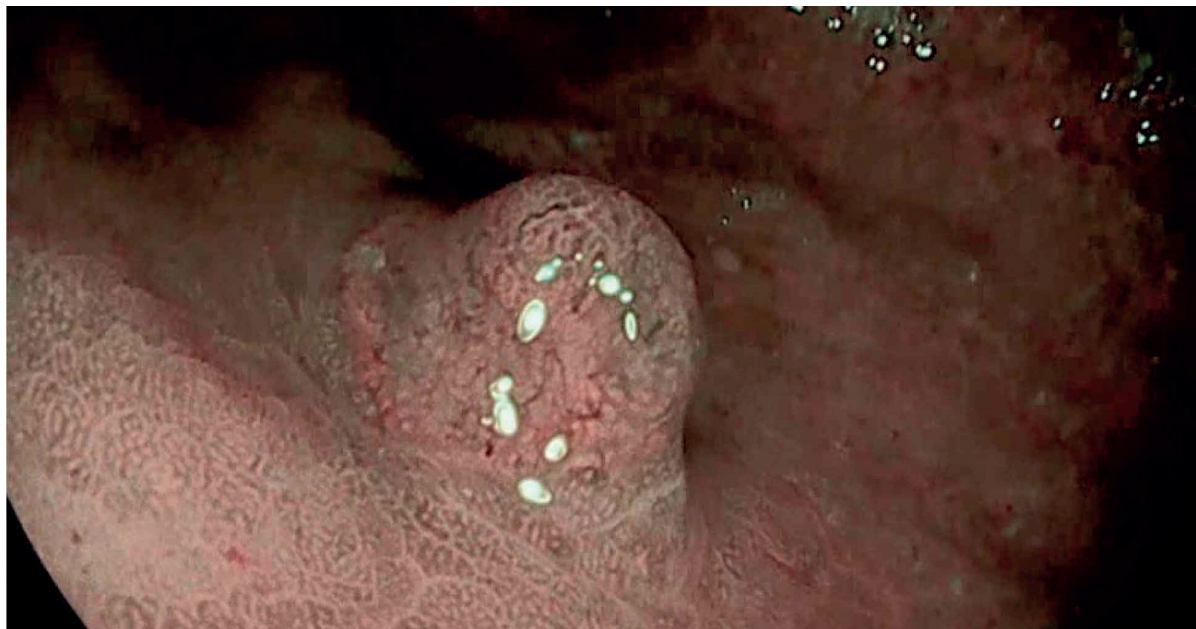


Figure 11. Case 5. Female patient, 64 years old. Endoscopic picture of an elevated epithelial neoplasm up to 8 mm in diameter, with characteristic branched vessels on the surface in the middle third of the body of the stomach along the lower wall (endophoto)

Рисунок 11. Случай 5. Пациентка 64 лет. Эндоскопическая картина приподнятого эпителиального новообразования диаметром до 8 мм, с характерными ветвистыми сосудами на поверхности в средней трети тела желудка по нижней стенке (эндофото)

the lower wall, an elevated epithelial neoplasm with a diameter of up to 8 mm was visualized, with characteristic branching vessels on the surface (Fig. 11). In the area of the cardia, an additional polypoid formation was suspicious of hyperplasia. According to the conclusion of endoscopy, the endoscopic picture of gastritis with atrophy was suspicious of autoimmune gastritis.

Histological examination of biopsy specimens of the body of the stomach revealed foci of irregularly shaped glands, in some places merging and closely located with signs of epithelial dysplasia, as well as mucous glands with an enlarged lumen and inflammatory infiltration with a significant admixture of leukocytes, which were found in the lumen of dysplastic glands. This picture corresponded to severe dysplasia (high grade dysplasia) of the gastric epithelium (category 4 according to the Vienna classification) (Fig. 12). Additionally, chronic mild inactive superficial gastritis of the antrum with focal hyperplasia of the foveolar layer (grade 1, stage 0), chronic mild inactive atrophic gastritis of the body of the stomach with focal complete intestinal metaplasia (20 and 10 % of the area of biopsy samples), widespread pseudopyloric metaplasia and hyperplasia of the foveolar layer (grade 1,

stage 2) were revealed. The integral indicator of gastritis according to the OLGA system was grade 1, stage 2. A biopsy specimen from a polyp of the cardia of the stomach contained hyperplastic ridges with tortuous pits, without signs of epithelial dysplasia – a morphological picture of a hyperplastic polyp of the cardia of the stomach. When conducting an IHC study with an antibody to chromogranin A, areas of dysplasia were surrounded by glands with linear and nodular hyperplasia of neuroendocrine cells. Hyperplasia of neuroendocrine cells was not found in the tumour itself (Fig. 13).

Case 6

A 55-year-old female patient underwent endoscopy due to complaints of dyspepsia, heartburn, bitterness in the mouth and nausea. The mucous membrane of the stomach in the area of the antrum was focally hyperemic, also in the antrum there was an ulcer defect 0.8×0.7 cm in size, covered with fibrin without marginal epithelization. In the region of the middle third of the body of the stomach along the greater curvature, a single erosion of up to 6 mm was detected with retraction in the centre, dilated vessels when viewed in the NBI mode.

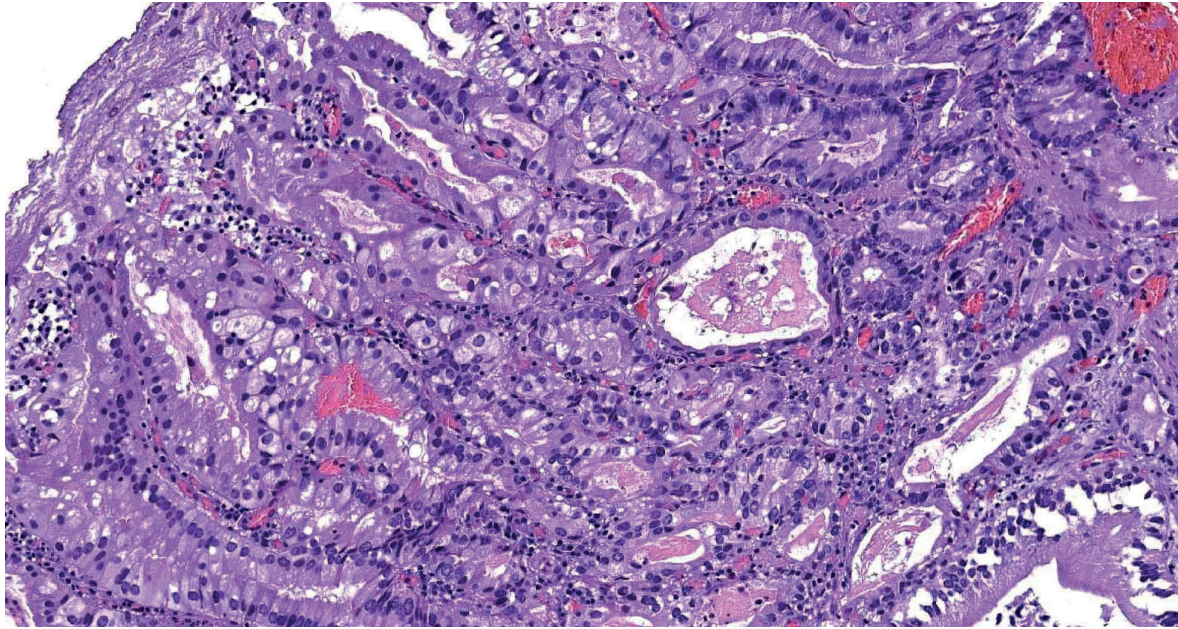


Figure 12. Case 5. Female patient, 64 years old. The focus of severe dysplasia of the epithelium. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

Рисунок 12. Случай 5. Пациентка 64 лет. Очаг тяжелой дисплазии эпителия. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

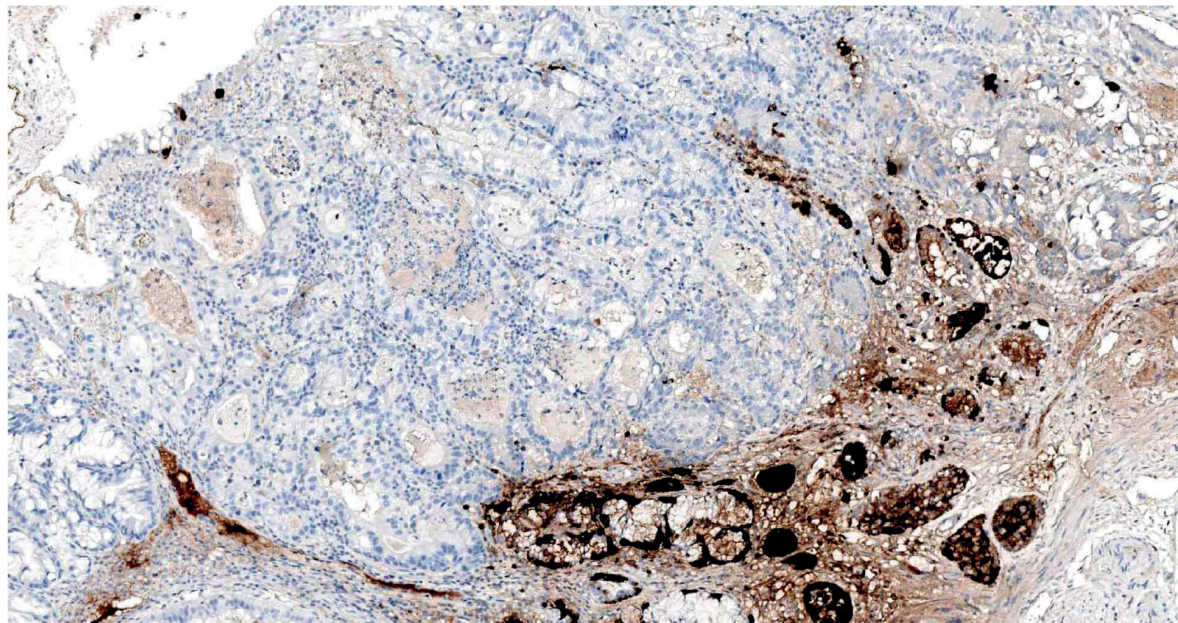


Figure 13. Case 5. Female patient, 64 years old. Hyperplasia of neuroendocrine cells in the mucous membrane of the body of the stomach along the periphery of the focus of severe epithelial dysplasia. IHC reaction with an antibody to chromogranin A, $\times 200$

Рисунок 13. Случай 5. Пациентка 64 лет. Гиперплазия нейроэндокринных клеток в слизистой оболочке тела желудка по периферии очага тяжелой дисплазии эпителия. ИГХ-реакция с антителом к хромогранину А, $\times 200$

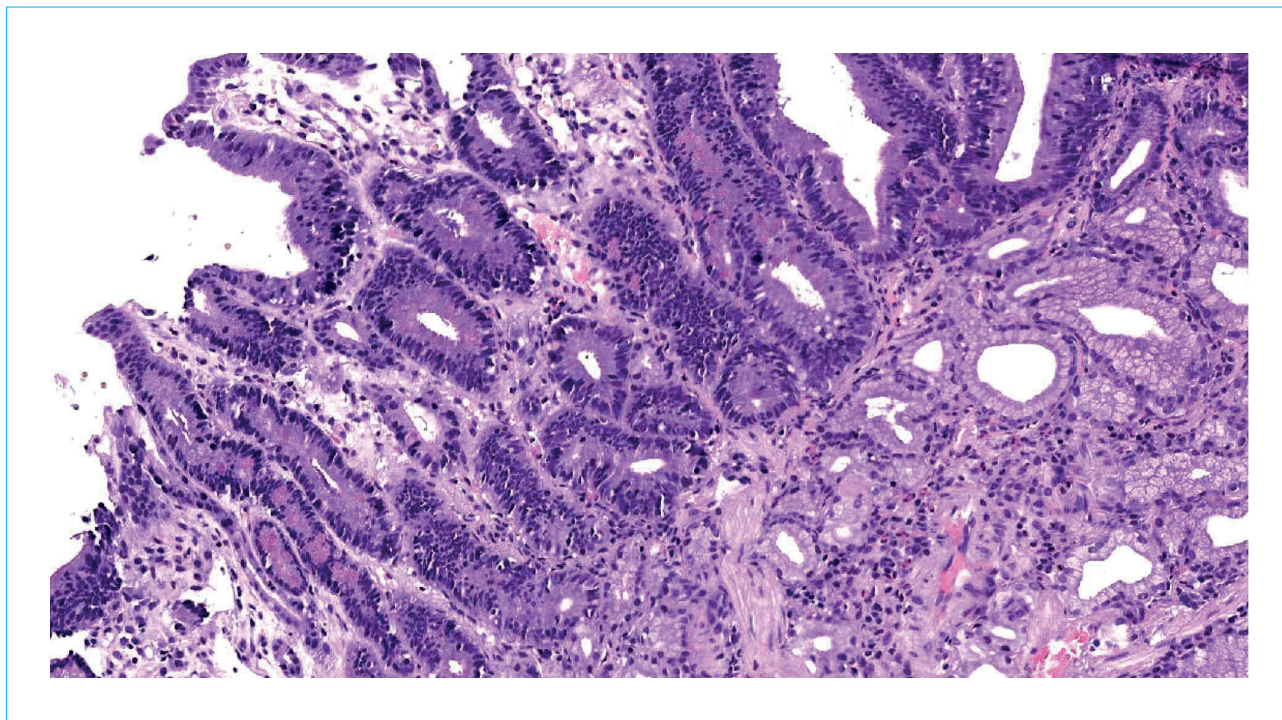


Figure 14. Case 6. Female patient, 55 years old. The focus of low grade dysplasia in the antrum of the stomach. Staining with hematoxylin and eosin, $\times 200$

Рисунок 14. Случай 6. Пациентка 55 лет. Очаг слабой дисплазии эпителия в антральном отделе желудка. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Biopsy specimens from the antrum of the stomach contained foci of well-formed glands of the intestinal type, somewhat tortuous, in places branched and closely spaced with the presence of Paneth cells and signs of mild dysplasia (low grade dysplasia) of the gastric epithelium (category 3 according to the Vienna classification) (Fig. 14). In the deep sections, areas of hyperplastic muscular plate of the mucous membrane, mucous glands with an enlarged lumen were found. In the superficial sections, areas with an eroded surface were determined. In biopsy specimens of the body of the stomach in the mucosal lamina propria, nodular tumour foci of a solid structure were found, represented by clusters of cells with rounded nuclei and well-defined cytoplasm, moderate polymorphism was noted, mitoses were not detected. Areas surrounded by a thin fibrous capsule were found.

An IHC study was performed for differential diagnosis. Diffuse intensely positive staining of the cytoplasm of tumour cells was revealed in reactions with antibodies to chromogranin A and synaptophysin. Additionally, there was an increased content of positively stained cells in the surrounding mucosa along the glands (Fig. 15). Ki67 proliferative activity index — positive staining of single tumour cells ($< 3\%$).

IHC results were consistent with well-differentiated gastric NET, G1. The size of the tumour was less than 0.2 cm, which corresponds to a microcarcinoid (“tumourlet”).

The patient was recommended to perform endoscopic resection of the tumour of the antrum of the stomach, she is currently awaiting treatment.

Discussion

Chronic gastritis is a risk factor for developing stomach cancer. The most common cause of chronic inflammation of the gastric mucosa is *H. pylori* infection, but it is equally important to recognize other causes, in particular autoimmune damage, which in some cases can be combined with *H. pylori*.

The direct mechanisms underlying the development of gastric cancer in AIG patients are still the subject of discussion. In 1975, Pelayo Correa first proposed a stepwise model of gastric carcinogenesis, which revolutionized the understanding of the pathogenesis of this disease. It is generally accepted that the development of intestinal-type gastric cancer is preceded by a sequence of mucosal changes: superficial gastritis (non-atrophic gastritis) \rightarrow multifocal atrophic gastritis without intestinal metaplasia \rightarrow complete intestinal metaplasia (small intestinal) \rightarrow incomplete

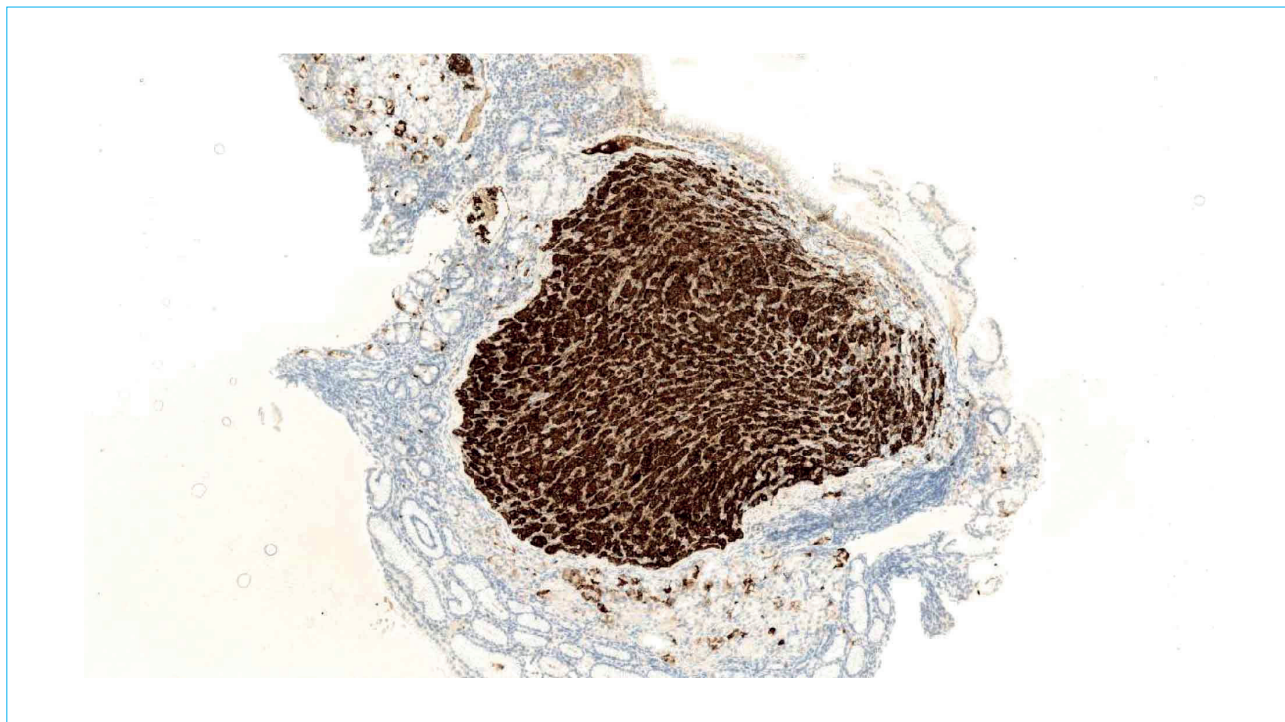


Figure 15. Case 6. Female patient, 55 years old. Nodule of neuroendocrine tumour. In the surrounding mucosa, there is an increased content of positively stained cells along the glands. IHC reaction with antibody to chromogranin A, $\times 100$

Рисунок 15. Случай 6. Пациентка 55 лет. Узелок нейроэндокринной опухоли. В окружающей слизистой оболочке отмечается повышенное содержание позитивно окрашенных клеток по ходу желез. ИГХ-реакция с антителом к хромогранину А, $\times 100$

intestinal metaplasia (colonic) \rightarrow low-grade dysplasia (non-invasive low-grade dysplasia) \rightarrow high-grade dysplasia (non-invasive high-grade dysplasia) \rightarrow invasive adenocarcinoma [3]. Thus, atrophic gastritis and intestinal metaplasia are considered as precancerous changes in the stomach. However, recently the significance of intestinal metaplasia in the pathogenesis of gastric cancer in the absence of *H. pylori* has been questioned [13, 14].

In AIG, gastric atrophy is more pronounced in the proximal section, while the mucosa in the distal section usually remains intact [10, 11], which was also shown in a Russian study [15]. In contrast, atrophy and metaplasia in *H. pylori*-associated gastritis initially occurs in the distal stomach and gradually spreads towards the proximal stomach [11]. In all presented cases, morphological changes, taking into account the predominant lesion of the body of the stomach, are characteristic of the autoimmune nature of gastritis. At the same time, the lesion of the antrum was characterized by reactive and hyperplastic processes, which is not typical for lesions with *H. pylori* infection, while at least one of the patients had anamnestic data on successful eradication of *H. pylori*.

Against the background of inflammation and atrophy in the stomach, two types of metaplasia

can occur: intestinal metaplasia and metaplasia expressing spasmolytic polypeptides (spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia — SPEM). Intestinal metaplasia is represented by two main types: complete intestinal metaplasia (small intestinal type) and incomplete intestinal metaplasia (small and large intestinal type). Complete intestinal metaplasia is characterized by the presence of goblet and prismatic absorptive cells, as well as decreased expression of gastric mucin (MUC1, MUC5AC and MUC6) and expression of intestinal mucin MUC2. Incomplete intestinal metaplasia is characterized by the presence of goblet and cylindrical nonabsorbent cells, as well as the expression of gastric mucin together with intestinal mucin MUC2 [16].

SPEM, also known as pseudopyloric metaplasia, is characterized by the expression of the protein TFF2 and MUC6 and is associated with the development of atrophy of the acid-producing zone, which develops in the corpus and fundus of the stomach. SPEM is not a defined “stage” in the P. Correa cascade, and there is currently no consensus to consider SPEM as a definite precursor to gastric cancer rather than simply as an associated event [17–19].

The morphological data presented in our study can be interpreted as an alternative sequence of changes in gastric cancer in patients with AIG. We

suggest that the sequence of morphological changes “chronic autoimmune gastritis → pseudopyloric metaplasia → low-grade dysplasia → high-grade dysplasia → adenocarcinoma” may be responsible for carcinogenesis in a small percentage of patients with AIG. At the same time, this mechanism is realized without the previous development of intestinal metaplasia, and probably pseudopyloric metaplasia does not transform into intestinal.

According to histological features and immunophenotyping, two main subtypes of gastric dysplasia have been described: intestinal and gastric type. The gastric type can be divided into foveolar and pyloric [20]. These lesions may arise *de novo* from native gastric mucosa, outside of the multi-stage model of gastric carcinogenesis, and show signs of biological aggressiveness. Mixed phenotypes (intestinal and gastric) are often observed in clinical practice, so most published molecular studies do not distinguish between the two main forms. In addition, most of the available data relate to intestinal-type dysplastic lesions of the stomach with an intestinal phenotype.

Hypergastrinemia, which occurs as a response to a decrease in gastric secretion in autoimmune gastritis, leads to hyperplasia of enterochromaffin cells and the possible development of type 1 NET [7, 21]. In the study of M. Rugge et al. at the beginning of follow-up of patients with AIG, linear/micronodular hyperplasia of ECL cells was detected in 79.1 % of cases, adenomatoid hyperplasia/dysplasia – in 6.6 % of cases, and type 1 NET – in 4.7 % of cases [6]. In the clinical cases presented by us, hyperplasia of neuroendocrine cells was found in all patients, while in two patients it was transformed into NET.

A case of gastric cancer with microsatellite instability (dMMR/MSI) was also identified in our patient cohort. According to available studies, tumours with the MSI subtype are characterized by a high frequency of mutations in the genes responsible for oncogenesis (HER-2, ERBB3) and genes that control the cell cycle. The development of gastric cancer with microsatellite instability is observed in a small percentage of cases, which, according to the

literature, is no more than 10–15%. A meta-analysis of four randomized trials of perioperative or adjuvant chemotherapy demonstrated better overall survival in patients with MSI as compared with the MSS phenotype [22].

Conclusion

AIG is one of the risk factors for the development of gastric cancer, a molecularly and phenotypically heterogeneous disease, however, the direct mechanisms underlying its development in AIG patients currently cause a lot of discussion. Given the increase in cases of detection of AIG, the problem of the development of tumours against the background of this disease is becoming increasingly relevant.

In our study, we found that in all patients with AIG included in the study, the localization of lesions predominated in the body of the stomach, with the exception of one case, while all detected cancers were early and, according to the immunophenotype, gastric. Interestingly, the presented cases of tumours were not accompanied by NEC hyperplasia directly in the tumour itself, but only in the surrounding gastric mucosa. Additionally, two cases of early GIST were found, which were characterized by low proliferative activity and were small in size.

The P. Correa’s cascade implies a linear progression from chronic gastritis to gastric adenocarcinoma through atrophy of the gastric mucosa. However, taking into account the gastric phenotype of the tumours presented in the series, as well as the absence of severe intestinal metaplasia, it can be assumed that there is an alternative pathway of carcinogenesis in AIG, in which, in our opinion, pseudopyloric metaplasia (SPEM) precedes gastric adenocarcinoma with the following sequence of morphological changes “chronic gastritis → pseudopyloric metaplasia → dysplasia → adenocarcinoma”, bypassing the stage of intestinal metaplasia. In the literature, the significance of SPEM in gastritis is not clearly defined, therefore, for a deeper analysis, further studies are needed in patients with precancerous conditions and changes in the gastric mucosa in AIG.

References / Литература

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: Diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31–49. DOI: 10.1111/apm.1965.64.1.31
3. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.* 2012;13(1):2–9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
4. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R., Areia M., Leja M., Esposito G., et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019;51(4):365–88. DOI: 10.1055/a-0859-1883
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латына Т.Л., Федоров Е.Д., Шентулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РФЭНДО» 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):70–99 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
6. Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.H., Genta R.M., et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8
 7. Bizzaro N., Antico A., Villalta D. Autoimmunity and gastric cancer. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):377. DOI: 10.3390/ijms19020377
 8. Vannella L., Lahner E., Osborn J., Annibale B. Systematic review: Gastric cancer incidence in pernicious anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;37(4):375–82. DOI: 10.1111/apt.12177
 9. Chen C., Yang Y., Li P., Hu H. Incidence of gastric neoplasms arising from autoimmune metaplastic atrophic gastritis: A systematic review and case reports. *J Clin Med.* 2023;12(3):1062. DOI: 10.3390/jcm12031062
 10. Dilaghi E., Dottori L., Pivetta G., Dalla Bella M., Esposito G., Ligato I., et al. Incidence and predictors of gastric neoplastic lesions in corpus-restricted atrophic gastritis: A single-center cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2023. (Online ahead of print). DOI: 10.14309/ajg.0000000000002327
 11. Rugge M., Bricca L., Guzzinati S., Sacchi D., Pizzi M., Savarino E., et al. Autoimmune gastritis: Long-term natural history in naive Helicobacter pylori-negative patients. *Gut.* 2023;72(1):30–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327827
 12. Rodriguez-Castro K.I., Franceschi M., Miraglia C., Russo M., Nouvenne A., Leandro G., et al. Autoimmune diseases in autoimmune atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018;89(8–S):100–3. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7919
 13. Graham D.Y., Zou W.Y. Guilt by association: Intestinal metaplasia does not progress to gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34(6):458–64. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000472
 14. Kinoshita H., Hayakawa Y., Koike K. Metaplasia in the stomach-precursor of gastric cancer? *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2063. DOI: 10.3390/ijms18102063
 15. Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Антонова Т.В., Лапина Т.Л., Тертычный А.С., Ивашкин В.Т. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016;26(5):13–20. [Losik Y.A., Selivanova L.S., Antonova T.V., Lapina T.L., Tertychny A.S., Ivashkin V.T. Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology.* 2016;26(5):13–20 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-5-13-20
 16. Businello G., Angerilli V., Parente P., Realdon S., Savarino E., Farinati F., et al. Molecular landscapes of gastric pre-neoplastic and pre-invasive lesions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(18):9950. DOI: 10.3390/ijms22189950
 17. Goldenring J.R., Nam K.T., Wang T.C., Mills J.C., Wright N.A. Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia and intestinal metaplasia: time for reevaluation of metaplasias and the origins of gastric cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2207–10. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.04.023
 18. Dilaghi E., Baldaro F., Pilozi E., Conti L., Palumbo A., Esposito G., et al. Pseudopyloric metaplasia is not associated with the development of gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(9):1859–67. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001390
 19. Goldenring J.R., Mills J.C. Cellular plasticity, reprogramming, and regeneration: Metaplasia in the stomach and beyond. *Gastroenterology.* 2022;162(2):415–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.10.036
 20. Gullo I., Grillo F., Mastracci L., Vanoli A., Carneiro F., Saragoni L., et al. Precancerous lesions of the stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. *Pathologica.* 2020;112(3):166–85. DOI: 10.32074/1591-951X-166
 21. Vanoli A., La Rosa S., Luinetti O., Klersy C., Manca R., Alvisi C., et al. Histologic changes in type A chronic atrophic gastritis indicating increased risk of neuroendocrine tumour development: The predictive role of dysplastic and severely hyperplastic enterochromaffin-like cell lesions. *Hum Pathol.* 2013;44(9):1827–37. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.02.005
 22. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A., Kim Y.W., Kang W.K., Langley R.E., et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3392–400. DOI: 10.1200/JCO.19.01124

Information about the authors

Alexander S. Tertychnyy* – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Electron Microscopy and Immunohistochemistry, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: atertychnyy@yandex.ru;
tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Nano V. Pachuashvili – Intern at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: npachuashvili@bk.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

Сведения об авторах

Тертычный Александр Семенович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: atertychnyy@yandex.ru;
tertychnyy_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Пачуашвили Нано Владимировна – ординатор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: npachuashvili@bk.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8136-0117>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Darina P. Nagornaya — Postgraduate at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ndp.msk@ya.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5907-6195>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Ekaterina A. Losik — Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kollezion@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3528-7983>

Andrey B. Ponomarev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-5460>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pvpavlov@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: andresteam@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Aleksandr A. Fedorenko — Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shyra10@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

Нагорная Дарина Павловна — аспирант Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ndp.msk@ya.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5907-6195>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: tatlapina@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Лосик Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог 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: kollezion@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3528-7983>

Пономарев Андрей Борисович — кандидат медицинских наук, доцент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ponomarev_a_b@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6771-5460>

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением 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: pvpavlov@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Кiryukhin 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» Минздрава России (Сеченовский Университет).
Контактная информация: andresteam@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

Федоренко Александр Алексеевич — 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: shyra10@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

Dmitry D. Protsenko — Cand. Sci. (Med.), Docent, Deputy Director for Educational Programs, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: protsenko_d_d@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Проценко Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по образовательным программам, Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет).

Контактная информация: protsenko_d_d@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

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, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Submitted: 06.01.2023 Accepted: 01.03.2023 Published: 30.06.2023
Поступила: 06.01.2023 Принята: 01.03.2023 Опубликовано: 30.06.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-34-42>
УДК 616.33-002-085:[615.243+615.272+ 615.214.2+615.851]



Применение антиоксидантов и когнитивно-бихевиоральной терапии у пациентов с функциональной диспепсией

Т.В. Сапожникова¹, С.А. Парфенов^{2,*}, Т.Е. Есина², К.В. Сапожников³, А.Н. Смирнов⁴,
А.А. Паулов³, Д.М. Ризаханов⁵, О.А. Ризаханова⁶

¹ ФГКУ «442-й Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГКУ «321-й Военный клинический госпиталь», Чита, Российская Федерация

⁵ ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Цель исследования: разработка алгоритма применения антиоксидантной и когнитивно-бихевиоральной терапии у взрослых пациентов с функциональной диспепсией.

Материал и методы. В исследование включены 112 взрослых пациентов с функциональной диспепсией, получающих помимо основной терапии (прокинетики, ингибиторы протонной помпы, психотропные препараты) антиоксидантный препарат «Цитофлавин», содержащий янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавин, и когнитивно-поведенческую терапию по методике Бека и Якобсона.

Результаты. Из общей группы у 74 пациентов наблюдался оптимальный ответ на включение антиоксиданта и психотерапии в схему лечения (повышение качества жизни и снижение уровня тревожности), у 38 пациентов ответ был незначительным. Установлено, что основными предикторами успешного применения расширенной схемы лечения являются наличие у пациента дезадаптации в отношении к болезни, недавно возникший стрессовый фактор, длительность функциональной диспепсии, наличие синдрома перекреста (сочетание с другими функциональными гастроинтестинальными расстройствами).

Выводы. На основании сбора небольшого объема анамнестической информации (продолжительность функциональной диспепсии, наличие стрессового фактора в анамнезе), оценки наличия синдрома перекреста и дезадаптации в отношении пациента к своей болезни рассчитывается значение дискриминантной функции. После сравнения его с порогом оценивается вероятность положительного ответа на комбинацию антиоксидантной и когнитивно-бихевиоральной терапии. Разработанный алгоритм прогноза является валидным (чувствительность — 91 %, специфичность — 73 %, точность — 84,8 %) и позволяет оптимизировать тактику лечения пациента с функциональной диспепсией.

Ключевые слова: антиоксиданты, когнитивно-бихевиоральная терапия, ось «мозг — желудочно-кишечный тракт», дискриминантный анализ, функциональная диспепсия

Конфликт интересов: публикация выполнена при поддержке ООО «Полисан».

Для цитирования: Сапожникова Т.В., Парфенов С.А., Есина Т.Е., Сапожников К.В., Смирнов А.Н., Паулов А.А., Ризаханов Д.М., Ризаханова О.А. Применение антиоксидантов и когнитивно-бихевиоральной терапии у пациентов с функциональной диспепсией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):34–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-34-42>

Antioxidants and Cognitive-Behavioral Therapy in Patients with Functional Dyspepsia

Tatyana V. Sapozhnikova¹, Sergey A. Parfenov^{2,*}, Tatiana E. Yesina², Kirill V. Sapozhnikov³, Anton N. Smirnov⁴,
Alexey A. Paulov³, Daniil M. Rizakhanov⁵, Olga A. Rizakhanova⁶

¹ Military Clinical Hospital No. 442, Saint Petersburg, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Interregional Bureau of Forensic Examinations, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Military Clinical Hospital No. 321, Chita, Russian Federation

⁵ OOO AVA-PETER, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: development of an algorithm for the use of antioxidant cognitive-behavioral therapy in adult patients with functional dyspepsia.

Material and methods. The study included 112 adult patients with functional dyspepsia receiving the antioxidant drug Cytoflavin containing succinic acid, inosine, nicotinamide and riboflavin, and cognitive behavioral therapy according to the method of Beck and Jacobson in addition to the main therapy (prokinetics, proton pump inhibitors, psychotropic drugs).

Results. Of the total group, 74 patients had an optimal response to the inclusion of an antioxidant and psychotherapy in the treatment regimen (increased quality of life and reduced anxiety) and 38 patients had the insignificant response. It has been established that the main predictors of the successful use of an extended treatment regimen are the patient's disadaptation in relation to the disease, a recent stress factor, the duration of functional dyspepsia, the presence of an overlap syndrome (combination with other functional gastrointestinal disorders).

Conclusions. Based on the collection of a small amount of anamnestic information (the duration of functional dyspepsia, the presence of an acute stress factor in the anamnesis), the assessment of the presence of an overlap syndrome and disadaptation in relation to the patient to his illness, the value of the discriminant function is calculated. After comparing it with a threshold, the probability of a positive response to a combination of antioxidant and cognitive-behavioral therapy is estimated. The developed prediction algorithm is valid (sensitivity — 91 %, specificity — 73 %, accuracy — 84.8 %) and allows to optimize the definition of treatment tactics for a patient with functional dyspepsia.

Keywords: antioxidants, cognitive behavioral therapy, "gut — brain" axis, discriminant analysis, functional dyspepsia

Conflict of interest: this publication was supported by ООО Polisan.

For citation: Sapozhnikova T.V., Parfenov S.A., Yesina T.E., Sapozhnikov K.V., Smirnov A.N., Paulov A.A., Rizakhanov D.M., Rizakhanova O.A. Antioxidants and Cognitive-Behavioural Therapy in Patients with Functional Dyspepsia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):34–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-34-42>

Введение

Совершенствование тактики ведения пациентов с диспептическими жалобами и функциональной диспепсией (ФД) является актуальной проблемой в России [1] и в мире [2, 3], в том числе за счет высокой распространенности этого функционального заболевания. Так, по данным I. Aziz et al., около 10 % взрослого населения США, Канады и Великобритании соответствуют критериям ФД [4]. Социальная значимость ФД обусловлена существенным снижением качества жизни пациентов и частым обращением за медицинской помощью, что обуславливает значимые затраты здравоохранения [2–4].

Дебют ФД в ряде случаев связан с психоэмоциональным стрессом, это функциональное расстройство неизменно протекает с негативными изменениями психического состояния [2, 5]. Присутствие в патогенезе психосоматической компоненты (нарушения взаимодействия по оси «мозг — желудочно-кишечный тракт» [6]) обуславливает эффективность психотерапевтических методик и психоактивных препаратов в терапии ФД, по поводу чего среди гастроэнтерологов разных стран достигнут консенсус [2, 7, 8]. Нельзя не упомянуть и значимый вклад повышенного уровня маркеров оксидативного стресса в крови у пациентов с ФД [9, 10]. Добавление антиоксидантов к стандартной терапии ФД в нашем пилотном исследовании привело к значимому улучшению качества жизни по опроснику SF-36 по показателям шкал физического функционирования, интенсивности боли, ролевого функционирования, физического

компонента, а также к снижению уровня тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [11]. В целом, согласно анализу собственных данных, воздействие на психологический статус пациентов и антиоксидантную способность при некоторых заболеваниях зарекомендовало себя как существенное дополнение к существующим схемам консервативной терапии [12–15].

История применения психотерапии в лечении ФД с точки зрения доказательной медицины насчитывает больше десяти лет, начиная от метаанализа нескольких публикаций [16] и недоказанной эффективности до синтеза убедительных доказательств о хорошем эффекте психотерапии [7]. Среди психотерапевтических подходов особо отмечена когнитивно-бихевиоральная терапия, в частности методика Бека и Якобсона, эффективность которой в лечении ФД подтверждена в клиническом исследовании [17]. В настоящее время психотерапевтические методики с успехом используются в составе комплексной терапии хронического болевого синдрома [18], болезней кожи [19], рассеянного склероза [20], онкологических заболеваний [21], а также реабилитации после травм и хирургических операций [22].

Несмотря на достаточную проработанность вопроса применения психотерапевтических методик, на данный момент не разработаны алгоритмы, позволяющие прогнозировать их успешность и, соответственно, определять показания к назначению.

По нашему мнению, совместное применение психотерапии, направленной на снятие и уменьшение невротических проявлений, мобилизацию воли больного на точное выполнение врачебных

назначений, и антиоксидантной терапии, снижающей оксидативный стресс в ЦНС и желудочно-кишечном тракте, воздействуя сразу на несколько звеньев патогенеза ФД, позволит повысить эффективность назначенного лечения. Оценка предикторов эффективности данного сочетания и определила цель настоящего исследования.

Цель исследования: изучение эффективности и разработка алгоритма применения антиоксидантной и когнитивно-бихевиоральной терапии у взрослых пациентов с функциональной диспепсией.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Медицинского центра ООО «Экспертный центр “Академический”» г. Санкт-Петербург. Критерием включения был диагноз «Функциональная диспепсия». Уточнение диагноза и дифференциальная диагностика проводилась в соответствии с Римскими критериями IV (2016) и рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации [8].

Диагноз «Функциональная диспепсия» устанавливали на основании отсутствия признаков органического поражения желудочно-кишечного тракта при ЭГДС, ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, отсутствия *H. pylori* или эрадикационной терапии *H. pylori* с контролем допустимыми методами диагностики на фоне отказа от ингибиторов протонной помпы до включения в исследование, отсутствия симптомов тревоги, соответствия критериям функциональной диспепсии.

Длительность анамнеза функциональной диспепсии оценивали на основании устного опроса пациентов о длительности жалоб, предполагаемой причине начала их заболевания, указания на значимые стрессовые бытовые факторы, а также анализа предоставленной ими медицинской документации.

Сопутствующие функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) выделяли в соответствии с Римскими критериями IV (преимущественно синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства желчного пузыря).

В выборку вошли 112 человек в возрасте 25–56 лет (54,5 % мужчин, 45,5 % женщин), которые получали в дополнение к основной терапии Цитофлавин, а также проходили сеансы когнитивно-поведенческой терапии. Одна таблетка Цитофлавина содержит 0,3 г янтарной кислоты, 0,05 г инозина, 0,025 г никотинамида и 0,005 г рибофлавина. Схема назначения препарата была следующей: два курса по 25 дней, по 2 таблетки внутрь 2 раза в сутки. Перерыв между курсами — 1 месяц. Основной курс терапии включал назначение всем пациентам омепразола 20 мг дважды в сутки на 3 недели с постепенным снижением дозы до отмены в течение 4-й недели, а также метоклопрамида 10 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Схема применялась одновременно во время каждого

из двух курсов Цитофлавина. Часть пациентов участвовала в исследовании на фоне периодической курсовой терапии аминафенилмасляной кислотой 250 мг 3 раза в сутки (при неврозах — по назначению невролога) или amitриптилина 50 мг в сутки (при расстройствах сна — по назначению невролога).

Дизайн исследования согласован на заседании научно-технического совета ООО «Экспертный центр “Академический”», протокол № 1/3 от 14.01.2022 г. (приказ генерального директора ООО ЭЦА № 24 от 17.01.2022 г.).

В качестве психотерапевтического воздействия выбрана методика когнитивно-бихевиоральной терапии Бека и Якобсона [17]. Психологическая поддержка состояла из десяти еженедельных сеансов, из которых первые 8 были групповыми, а последние 2 — индивидуальными. На сеансах пациенты получали: а) информацию о функциональной диспепсии; б) когнитивно-поведенческую терапию по методу Бека, направленную на модификацию влияния некоторых когнитивных проблем на желудочно-кишечные симптомы; в) прогрессивно-мышечную релаксацию по Якобсону для обеспечения способности расслабляться в определенных стрессовых ситуациях. Эта техника была создана для уменьшения беспокойства путем поочередного напряжения и расслабления мышц.

Перед началом лечения и после его окончания пациенты заполняли опросник качества жизни SF-36, опросник оценки тревоги и депрессии HADS. До начала лечения заполняли также опросник ТОБОЛ, состоящий из 12 шкал, описывающих различные типы отношения к болезни, объединенные в 3 блока по принципам «адаптивность/дезадаптивность» и «интерпсихическая/интрапсихическая направленность дезадаптации». К первому блоку относятся пациенты, психическая и социальная адаптация которых существенно не нарушена, ко второму и третьему — имеющие психическую дезадаптацию. Наличие дезадаптации устанавливалось, если какой-либо из типов отношения к болезни, относящийся к блоку интрапсихической или интерпсихической дезадаптации, получал максимальное число баллов.

По динамике качества жизни и клинических проявлений тревоги проводилась оценка эффективности добавления комбинации «Цитофлавин + когнитивно-бихевиоральная терапия» (далее — «ЦТФ + КБТ») в терапию ФД. Так, за референсные значения принято смещение показателей шкал «Физическое функционирование», «Интенсивность боли», «Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием», «Физический компонент здоровья» на 5 % от исходного, по уровню тревожности — на 2 балла. Если у пациента динамика на фоне комплексного лечения превышала установленные пороговые значения, результат считался клинически значимым, при их недостижении — незначимым. По результатам такой оценки в группу с клинически значимым улучшением

были отнесены 74 человека (оптимальная эффективность комбинации «ЦТФ + КБТ», группа 1), в группу с незначимым — 38 человек (недостаточная эффективность комбинации «ЦТФ + КБТ», группа 2).

Поиск предикторов клинического улучшения у пациентов с ФД, которые в дополнение к основной терапии получают комбинацию «ЦТФ + КБТ», лег в основу разработки алгоритма назначения данной комбинации.

В качестве факторов, которые проверяли на наличие связи с эффективностью, отобраны половозрастные, антропометрические данные, значения шкал опросника отношения к болезни (ТОБОЛ), наличие вредных привычек (курение, алкоголь), острого стрессового фактора в анамнезе (до 4 недель), наличие сочетания ФД с другими функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (синдром перекреста).

Статистическую обработку полученных данных производили на базе персонального компьютера в табличном процессоре Excel 2013 и пакете прикладных программ IBM SPSS Statistics 22.0.

С учетом разных размеров групп выделение значимых количественных предикторов проводили при помощи непараметрического *U*-критерия Вилкоксона. Описание данных и их дисперсии имело вид: *Me* (*Q25*; *Q75*), где *Me* — медиана, *Q25* и *Q75* — 25%-й и 75%-й квартили соответственно. Выделение значимых номинальных предикторов проведено при помощи точного критерия Фишера. Предикторы, которые значимо отличались между группами, отбирали на этап построения классифицирующего правила.

Решающее правило строили с помощью дискриминантного анализа. Применимость данного метода проверена при помощи кросс-валидации

(по типу *leave-one out*) и критерия М-Бокса. Размер меньшей выборки (38 случаев) позволяет разрабатывать на нем функцию-классификатор. Критерием пошагового отбора выбрано расстояние Махаланобиса. По результатам получена каноническая дискриминантная функция, определяющая на основе имеющихся данных, при условии априорно известной классификации, принадлежность пациента к прогностической группе. Состоятельность функции проверяли расчетом собственных значений функции (Л Уилкса) и канонической корреляции. Критический уровень значимости, при котором отвергалась нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами и подгруппами, выбран $p < 0,05$.

Результаты исследования

По результатам предварительной оценки дискриминантный анализ был признан применимым к полученным данным: достигнута эквивалентность ковариационных матриц (М-Бокса = 17,95; $p > 0,05$), потеря точности на кросс-валидации составила менее 1 %.

Группы пациентов с оптимальной и недостаточной эффективностью комбинации «ЦТФ + КБТ» со стандартной терапией значимо отличались по частоте курения, наличия дезадаптации в отношении к болезни по результатам опросника ТОБОЛ, наличию стрессового фактора за последние три месяца, наличию сопутствующих функциональных гастроинтестинальных заболеваний (синдром перекреста) и продолжительности анамнеза ФД (табл. 1).

Указанные переменные были допущены на этап построения классифицирующего правила. Результат пошагового включения представлен

Таблица 1. Показатели, отличающиеся в группах пациентов с функциональной диспепсией в зависимости от эффективности комбинации «ЦТФ + КБТ»

Table 1. Parameters that differ in groups of patients with functional dyspepsia depending on the effectiveness of the “Cytoflavin + CBT” combination

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 <i>n</i> = 74	Группа 2 Group 2 <i>n</i> = 38	Значимость Significance
Курение, % Smoking, %	29,3 %	59,5 %	$p = 0,004$
Дезадаптация в отношении к болезни, % Misadaptation in relation to the disease, %	58,7 %	32,4 %	$p = 0,015$
Был стрессовый фактор за последние три месяца, % There was a stressful factor in the last three months, %	68,0 %	24,3 %	$p < 0,001$
Сочетание ФД с другими функциональными заболеваниями ЖКТ, % Overlap syndrome, %	61,3 %	37,8 %	$p = 0,026$
Длительность анамнеза ФД, лет* Duration of functional dyspepsia, years*	8 (5; 11)	14 (11,5; 20)	$U = 532,0$; $Z = -5,0$; $p < 0,001$

Примечание: ФД — функциональная диспепсия; * — данные представлены в виде медианы, 25%-го и 75%-го квартилей.

Note: FD — functional dyspepsia; overlap syndrome — a combination of functional dyspepsia with other functional disorders of the gastrointestinal tract; * — data are presented in the form of median, 25 % and 75 % quartiles.

Таблица 2. Полученные коэффициенты дискриминантной функции
Table 2. Obtained coefficients of the discriminant function

Компонент Component	Нестандартизованный коэффициент Non-standardized coefficient	Стандартизованный коэффициент Standardized coefficient
Деадаптация в отношении к болезни Misadaptation in relation to the disease	0,858	0,419
Был стрессовый фактор за последние три месяца There was a stressful factor in the last three months	1,081	0,496
Сочетание ФД с другими функциональными заболеваниями ЖКТ Overlap syndrome	0,631	0,310
Длительность анамнеза ФД Duration of functional dyspepsia	-0,146	-0,771
Константа Constant	0,214	—

Примечание: ФД — функциональная диспепсия.

Note: FD — functional dyspepsia; overlap syndrome — a combination of functional dyspepsia with other functional disorders of the gastrointestinal tract.

в таблице 2: приведены нестандартизованные коэффициенты уравнения классифицирующей дискриминантной функции, а также стандартизованные коэффициенты для сравнительной оценки вклада переменных в классификацию случая.

По данным таблицы 2 построена формула (1).

$$d = 0,214 - 0,146 \times FD + 0,631 \times OS + 1,081 \times SF + 0,858 \times DD, \quad (1)$$

где d — дискриминантная функция; FD — длительность анамнеза ФД, лет; OS — сочетание ФД с другими функциональными заболеваниями ЖКТ (1 — есть, 0 — нет); SF — стрессовый фактор за последние три месяца (1 — был, 0 — нет); DD — деадаптация в отношении к болезни (1 — есть, 0 — нет).

Значения центроидов групп составили 0,604 и -1,224 для группы успешного включения комбинации «ЦТФ + КБТ» в стандартную терапию ФД и неуспешного применения соответственно. Константа дискриминации (среднее арифметическое значений центроидов) составила -0,310. При превышении значения функции d для какого-либо пациента делается вывод о прогнозируемой успешности комбинации «ЦТФ + КБТ», в противном случае эффективность данного сочетания считается недоказанной.

Таким образом, показатели наличия деадаптации в отношении к болезни, появления за последние три месяца явного стрессового фактора и выявления у пациента других функциональных заболеваний ЖКТ имеют положительную связь с успешностью применения комбинации «ЦТФ + КБТ», т. к. их значение «1» (есть признак) позволяет увеличить вероятность отнесения случая к группе «успешных». У стажа ФД, наоборот, связь отрицательная: по мере его увеличения растет вероятность отнесения пациента к группе «неуспешных». Следует отметить, что наибольшее влияние на классификацию случая (стандартизованных коэффициентов, табл. 2) оказывает

число лет анамнеза ФД, в меньшей степени влияние на эффективность добавления комбинации «ЦТФ + КБТ» к основной терапии оказывает наличие синдрома перекреста.

Результат построения функции удовлетворительный ($\Lambda = 0,57$; $p < 0,001$; $r_{\text{канон}} = 0,66$), чувствительность составила 91 %; специфичность — 73 %, общий процент верно классифицированных случаев составил 84,8 % (табл. 3). Таким образом, качество работы функции признано валидным.

Обсуждение

По результатам проведенного исследования нами были отобраны несколько предикторов успешности включения антиоксидантного лечения и психотерапии в курс стандартной терапии ФД.

Так, нами установлено, что успешность комбинации «ЦТФ + КБТ» значимо зависит от продолжительности течения ФД. Длительный анамнез заболевания зачастую обусловлен хроническим внешним воздействием (хронический бытовой стресс, вредные привычки, нерациональное питание, профессиональные вредности и т. д.), что объясняет как снижение эффективности психотерапии и антиоксидантной терапии у данной категории индивидуумов, так и «выпадение» фактора «курение» из модели как не вносящего дополнительную информацию в классификацию.

Пациенты с недавним возникновением стрессового фактора могут лучше реагировать на предлагаемую комбинацию за счет отсутствия стойких установок и незавершения адаптации к нему. Это может быть связано, с одной стороны, с незавершенной перестройкой взаимоотношений в оси «мозг — ЖКТ» с формированием стойкого функционального нарушения, с другой — с незначительными пока последствиями оксидативного стресса [23, 24].

Таблица 3. Результаты классификации случаев

Table 3. Case classification results

Группа Group		Предсказанная принадлежность к группе Predicted group membership	
		«успешная» “successful”	«неуспешная» “unsuccessful”
Фактическая принадлежность к группе Actual group membership n (%)	«успешная» “successful”	68 (90,7 %)	7 (9,3 %)
	«неуспешная» “unsuccessful”	10 (27,0 %)	27 (73,0 %)

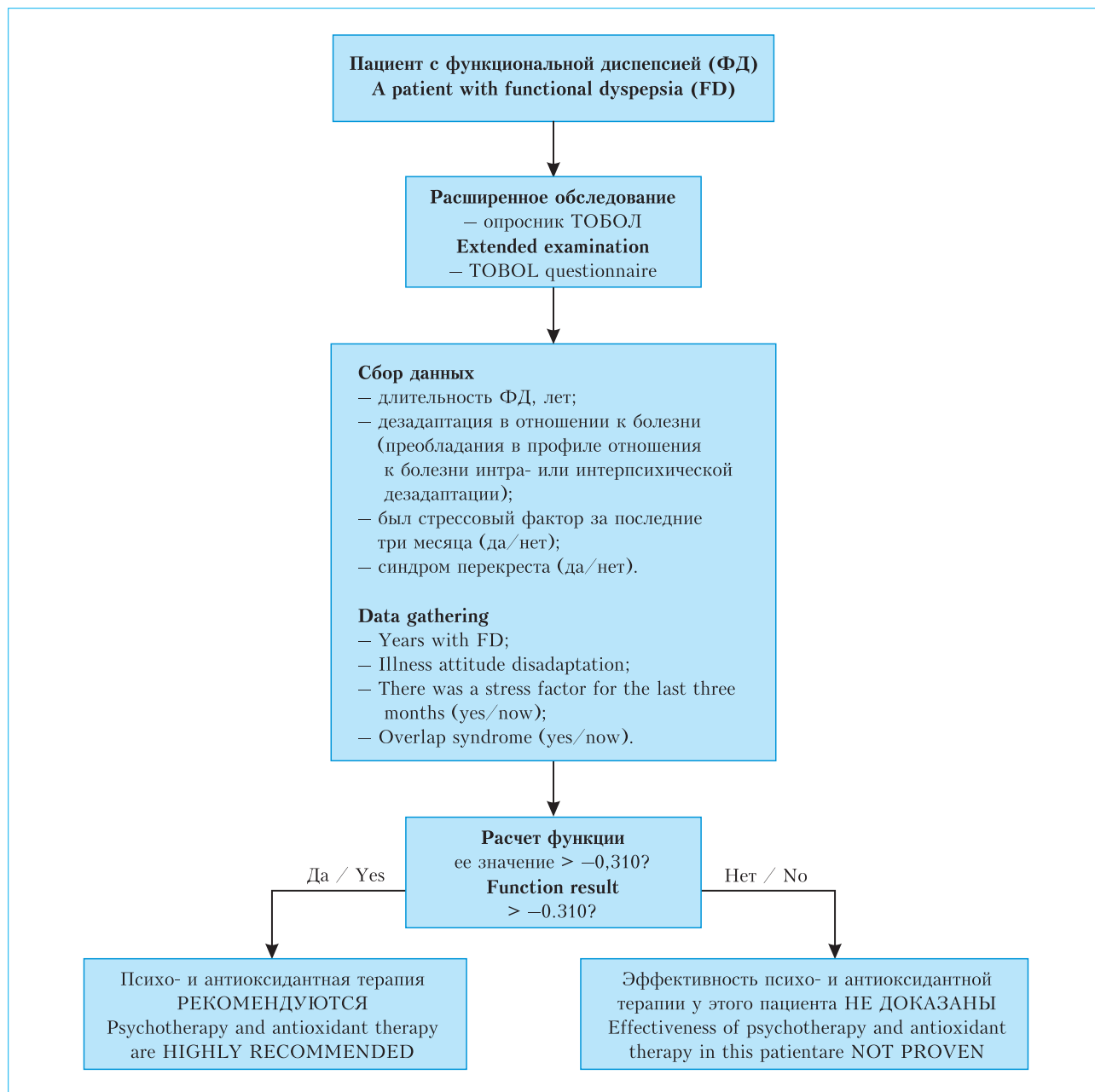


Рисунок. Алгоритм поддержки принятия решения о назначении психо- и антиоксидантной терапии у взрослых пациентов с функциональной диспепсией

Figure. Decision support algorithm for prescribing psycho- and antioxidant therapy in adult patients with functional dyspepsia

Наличие дезадаптации пациента в отношении к своему заболеванию также связано с успешностью антиоксидантного лечения и психотерапии. Возможно, это связано с актуализацией (вплоть до акцентуализации) пациентами своей болезни в отличие от индивидуумов, умягчающих ее значение. При наличии фиксации пациента на своем состоянии возникают точки приложения как для психотерапии за счет наличия субстрата для работы, так и для назначения антиоксидантов за счет более высокого уровня психологического стресса [16].

Сочетание у одного и того же пациента ФД с другими функциональными нарушениями ЖКТ неизменно сопряжено с усилением афферентной импульсации в ЦНС и повышением уровня оксидативного стресса [5, 25], а также утяжелением психической дезадаптации и углублением изменений в оси «мозг — ЖКТ» [6]. По-видимому, наличие данных точек приложения связано с успешностью применения комбинации «ЦТФ + КБТ».

Ограничениями данного исследования являются малочисленность выборки, проведение анализа на популяции пациентов Санкт-Петербурга, использование только одной комбинации антиоксиданта

и психотерапии. Сравнительная оценка эффективности аналогичных комбинаций психотерапии и антиоксидантной терапии не проводилась.

Основной целью внедрения алгоритма в практику является рационализация лечебной тактики в отношении пациента с ФД.

Выводы

Применение дискриминантного анализа позволило разработать алгоритм прогноза успешности включения комбинации «ЦТФ + КБТ» в стандартную терапию пациентов с ФД (рисунок), который может быть предложен для применения в клинической гастроэнтерологии. Основанием алгоритма является расчет значения дискриминантной функции с учетом: длительности ФД, наличия дезадаптации в отношении к болезни по результатам теста ТОБОЛ, наличия синдрома перекреста, наличия стрессового фактора за последние три месяца. Значение данного коэффициента больше $-0,310$ предполагает высокую вероятность положительного ответа на комбинацию «ЦТФ + КБТ».

Литература / References

1. 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
2. Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J*. 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
3. Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshima T., Kasugai K., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(2):47–61. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7
4. Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: A cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–62. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
5. Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.M. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: A critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(5):1340–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03789.x
6. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
7. Rodrigues D.M., Motomura D.I., Tripp D.A., Beyak M.J. Are psychological interventions effective in treating functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(8):2047–57. DOI: 10.1111/jgh.15566
8. 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., 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
9. Ebik B., Aslan N., Ekin N., Bacaksiz F., Arpa M., Neseioglu S., et al. Oxidative stress and the importance of *H. pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *Saudi J Gastroenterol*. 2022;28(6):434–40. DOI: 10.4103/sjg.sjg_114_22
10. Suzuki H., Nishizawa T., Tsugawa H., Mogami S., Hibi T. Roles of oxidative stress in stomach disorders. *J Clin Biochem Nutr*. 2012;50(1):35–9. DOI: 10.3164/jcfn.11-115SR
11. Сапожникова Т.В., Парфенов С.А., Елькин А.А., Ризаханов Д.М., Ризаханова О.А. Влияние цитофлавина на качество жизни пациентов с функциональной диспепсией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;8:133–40. [Sapozhnikova T.V., Parfenov S.A., Elkin A.A., Rizakhanov D.M., Rizakhanova O.A. Effect of cytoflavin on the quality of life of patients with functional dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;8:133–40 (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-133-140
12. Захаров К.И., Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Ершов Е.В., Сапожников К.В. и др. Обоснование применения препарата «Цитофлавин» и когнитивно-поведенческой терапии в комплексном лечении

- пациентов старшей группы с деформирующим коксартрозом. *Успехи геронтологии*. 2019;32(3):439–44. [Zakharov K.I., Belov V.G., Parfenov Yu.A., Parfenov S.A., Ershov E.V., Sapozhnikov K.V., et al. Substantiation of the drug "Cytoflavin" application and cognitive-behavioral therapy in complex treatment of deforming coxarthrosis in elderly patients. *Advances in Gerontology*. 2019;32(3):439–44 (In Russ.)].
13. Парфенов С.А. Терапия хронических форм верхушечного периодонтита в пожилом возрасте. *Успехи геронтологии*. 2013;26(3):553–7. [Parfenov S.A. Therapy of chronic forms of apical periodontitis in old age. *Advances in Gerontology*. 2013;26(3):553–7 (In Russ.)].
 14. Парфенов Ю.А., Ильицкий Н.С., Парфенов С.А. Влияние препарата Цитофлавин на психофизиологический статус больных алкоголизмом. *Поликлиника*. 2016;4–3:39–42. [Parfenov Yu.A., Ilyinsky N.S., Parfenov S.A. The effect of the drug Cytoflavin on the psychophysiological status of patients with alcoholism. *Poliklinika*. 2016;4–3:39–42 (In Russ.)].
 15. Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Василевская М.А., Парфенов С.А., Коваленко А.Л., Запутанов В.А. Оценка влияния БОС-терапии и Цитофлавина на динамику клинико-психофизиологического статуса у пожилых пациентов с остеохондрозом. *Успехи геронтологии*. 2017;4(30):601–8. [Belov V.G., Parfenov Yu.A., Vasilevskaya M.A., Parfenov S.A., Kovalenko A.L., Zaplutanov V.A. Evaluation of the effect of BOS therapy and Cytoflavin on the dynamics of clinical and psychophysiological status in elderly patients with osteochondrosis. *Advances in Gerontology*. 2017;4(30):601–8 (In Russ.)].
 16. Soo S., Forman D., Delaney B.C., Moayyedi P. A systemic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(9):1817–22. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30086.x
 17. Orive M., Barrio I., Orive V.M., Matellanes B., Padierna J.A., Cabriada J., et al. A randomized controlled trial of a 10 week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res*. 2015;78(6):563–8. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.003
 18. Турик Е.В. Психокоррекционная работа с пациентами, страдающими хронической болью в спине. *Северо-Кавказский психологический вестник*. 2019;17(1):5–12. [Turik E.V. Psychocorrective work with patients suffering from chronic back pain. *Severo-Kavkazskii psikhologicheskii vestnik – North-Caucasian Psychological Bulletin*. 2019;17(1):5–12 (In Russ.)].
 19. Добаева Н.В., Кибрик Н.Д. Психотерапевтическая коррекция сексуальных дисфункций у лиц с хроническими дерматозами. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(1):206–12. [Dobaeva N.V., Kibrik N.D. Psychotherapeutic correction of sexual dysfunctions in persons with chronic dermatoses. *Psychiatry, psychotherapy and clinical Psychology*. 2020;11(1):206–12 (In Russ.)]. DOI: 10.34883/PI.2020.11.1.020
 20. Кашеева О.И. Экзистенциальные аспекты переживания страха смерти больными с рассеянным склерозом. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Познание*. 2022;6:47–52. [Kashayeva O.I. Existential aspects of experiencing the fear of death in patients with multiple sclerosis. *Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Cognition*. 2022;6:47–52 (In Russ.)]. DOI: 10.37882/2500-3682.2022.06.12
 21. Блинова К.А., Пчелинцева Е.В., Лапочкина Н.П. Клинический случай сочетанной коррекции детского психотравмирующего опыта и дистресса при развитии онкологического заболевания. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(1):75–82. [Blinova K.A., Pchelintseva E.V., Lapochkina N.P. A clinical case of combined correction of children's traumatic experience and distress in the development of cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(1):75–82 (In Russ.)]. DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-1-8
 22. Гусакова Е.В., Пасечник И.Н. Междисциплинарный подход к лечению хирургического больного: роль врача-реабилитолога. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;1:99–104. [Gusakova E.V., Pasechnik I.N. A multidisciplinary approach to the treatment of the surgical patient: The role of the physician rehabilitation. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;1:99–104 (In Russ.)]. DOI: 10.26269/qk3v-8n89
 23. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress and the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017;19(7):124–36. DOI: 10.1016/j.yjnstr.2017.03.001
 24. Maes M., Kubera M., Leunis J.C., Berk M., Gelfard M., Bosmans E. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(5):344–54. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2012.01908.x
 25. Wang Y., Chen Y., Zhang X., Lu Y., Chen H. New insights in intestinal oxidative stress damage and the health intervention effects of nutrients: A review. *Journal of Functional Foods*. 2020;75:104248. DOI: 10.1016/j.jff.2020.104248

Сведения об авторах

Сапожникова Татьяна Владимировна — врач-гастроэнтеролог ФГКУ «442-й Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: romas87@mail.ru;
198510, г. Санкт-Петербург, Петергоф, ул. Аврова, 33б.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3971-8864>

Парфенов Сергей Александрович* — кандидат медицинских наук, докторант при кафедре общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: sa.parfenov1988@yandex.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>

Information about the authors

Tatyana V. Sapozhnikova — Gastroenterologist, Military Clinical Hospital No. 442.
Contact information: romas87@mail.ru;
198510, Saint Petersburg, Petergof, Avrova str., 33B.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3971-8864>

Sergey A. Parfenov* — Cand. Sci. (Med.), Candidate for a Doctor's Degree at the Department of General and Military Epidemiology, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: sa.parfenov1988@yandex.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Есина Татьяна Евгеньевна — заведующая терапевтическим отделением, врач-терапевт клиники амбулаторно-поликлинической помощи с дневным стационаром на 30 коек ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: pigik88@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8134-0485>

Сапожников Кирилл Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сложных экспертиз ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз».
Контактная информация: marinheira@rambler.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, Крапивный пер., 5а, пом. 26-н, оф. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

Смирнов Антон Николаевич — начальник I пульмонологического отделения с аллергологическим кабинетом ФГКУ «321-й Военный клинический госпиталь».
Контактная информация: sandstorm9@mail.ru;
672027, г. Чита, ул. Горького, 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7596-6772>

Паулов Алексей Андреевич — научный сотрудник отдела сложных экспертиз ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз».
Контактная информация: mega.paulov@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, Крапивный пер., 5а, пом. 26-н, оф. 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4168-0386>

Ризаханов Даниял Магомедович — кандидат медицинских наук, врач-хирург ООО «АВА-ПЕТЕР».
Контактная информация: 9112590092@mail.ru;
197372, г. Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-1098>

Ризаханова Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9112590092@mail.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2812-5246>

Tatiana E. Yesina — Head of the Therapeutic Department, Physician-Therapist of the Clinic of Outpatient Care with a day hospital for 30 beds, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: pigik88@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8134-0485>

Kirill V. Sapozhnikov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Complex Expertise, Interregional Bureau of Forensic Examinations.
Contact information: marinheira@rambler.ru;
194044, Saint Petersburg, Krapivnyi lane, 5A, premises 26-n, office 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

Anton N. Smirnov — Head of the 1st Pulmonology Department with an Allergology Unit, Military Clinical Hospital No. 321.
Contact information: sandstorm9@mail.ru;
672027, Chita, Gorkogo str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7596-6772>

Alexey A. Paulov — Researcher at the Department of Complex Expertise, Interregional Bureau of Forensic Examinations.
Contact information: mega.paulov@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Krapivnyi lane, 5A, premises 26-n, office 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4168-0386>

Daniial M. Rizakhanov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, LLC AVA-PETER.
Contact information: 9112590092@mail.ru;
197372, Saint Petersburg, Ilyushina str., 4/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-1098>

Olga A. Rizakhanova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Public Health, Economics and Healthcare Management, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: 9112590092@mail.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2812-5246>

Поступила: 29.03.2023 Принята: 16.05.2023 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 29.03.2023 Accepted: 16.05.2023 Published: 30.06.2023

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-34-42
UDC 616.33-002-085:[615.243+615.272+ 615.214.2+615.851]



Antioxidants and Cognitive-Behavioral Therapy in Patients with Functional Dyspepsia

Tatyana V. Sapozhnikova¹, Sergey A. Parfenov^{2,*}, Tatiana E. Yesina², Kirill V. Sapozhnikov³, Anton N. Smirnov⁴, Alexey A. Paulov³, Daniil M. Rizakhanov⁵, Olga A. Rizakhanova⁶

¹ Military Clinical Hospital No. 442, Saint Petersburg, Russian Federation

² Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Interregional Bureau of Forensic Examinations, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Military Clinical Hospital No. 321, Chita, Russian Federation

⁵ ООО AVA-PETER, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: development of an algorithm for the use of antioxidant cognitive-behavioral therapy in adult patients with functional dyspepsia.

Material and methods. The study included 112 adult patients with functional dyspepsia receiving the antioxidant drug Cytoflavin containing succinic acid, inosine, nicotinamide and riboflavin, and cognitive behavioral therapy according to the method of Beck and Jacobson in addition to the main therapy (prokinetics, proton pump inhibitors, psychotropic drugs).

Results. Of the total group, 74 patients had an optimal response to the inclusion of an antioxidant and psychotherapy in the treatment regimen (increased quality of life and reduced anxiety) and 38 patients had the insignificant response. It has been established that the main predictors of the successful use of an extended treatment regimen are the patient's disadaptation in relation to the disease, a recent stress factor, the duration of functional dyspepsia, the presence of an overlap syndrome (combination with other functional gastrointestinal disorders).

Conclusions. Based on the collection of a small amount of anamnestic information (the duration of functional dyspepsia, the presence of an acute stress factor in the anamnesis), the assessment of the presence of an overlap syndrome and disadaptation in relation to the patient to his illness, the value of the discriminant function is calculated. After comparing it with a threshold, the probability of a positive response to a combination of antioxidant and cognitive-behavioral therapy is estimated. The developed prediction algorithm is valid (sensitivity — 91 %, specificity — 73 %, accuracy — 84.8 %) and allows to optimize the definition of treatment tactics for a patient with functional dyspepsia.

Keywords: antioxidants, cognitive behavioral therapy, "gut — brain" axis, discriminant analysis, functional dyspepsia

Conflict of interest: this publication was supported by ООО Polisan.

For citation: Sapozhnikova T.V., Parfenov S.A., Yesina T.E., Sapozhnikov K.V., Smirnov A.N., Paulov A.A., Rizakhanov D.M., Rizakhanova O.A. Antioxidants and Cognitive-Behavioural Therapy in Patients with Functional Dyspepsia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):34–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-34-42>

Применение антиоксидантов и когнитивно-бихевиоральной терапии у пациентов с функциональной диспепсией

Т.В. Сапожникова¹, С.А. Парфенов^{2,*}, Т.Е. Есина², К.В. Сапожников³, А.Н. Смирнов⁴, А.А. Паулов³, Д.М. Ризаханов⁵, О.А. Ризаханова⁶

¹ ФГКУ «442-й Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГКУ «321-й Военный клинический госпиталь», Чита, Российская Федерация

⁵ ООО «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

Цель исследования: разработка алгоритма применения антиоксидантной и когнитивно-бихевиоральной терапии у взрослых пациентов с функциональной диспепсией.

Материал и методы. В исследование включены 112 взрослых пациентов с функциональной диспепсией, получающих помимо основной терапии (прокинетики, ингибиторы протонной помпы, психотропные препараты) антиоксидантный препарат «Цитофлавин», содержащий янтарную кислоту, инозин, никотинамид и рибофлавин, и когнитивно-поведенческую терапию по методике Бека и Якобсона.

Результаты. Из общей группы у 74 пациентов наблюдался оптимальный ответ на включение антиоксиданта и психотерапии в схему лечения (повышение качества жизни и снижение уровня тревожности), у 38 пациентов ответ был незначительным. Установлено, что основными предикторами успешного применения расширенной схемы лечения являются наличие у пациента дезадаптации в отношении к болезни, недавно возникший стрессовый фактор, длительность функциональной диспепсии, наличие синдрома перекреста (сочетание с другими функциональными гастроинтестинальными расстройствами).

Выводы. На основании сбора небольшого объема анамнестической информации (продолжительность функциональной диспепсии, наличие стрессового фактора в анамнезе), оценки наличия синдрома перекреста и дезадаптации в отношении пациента к своей болезни рассчитывается значение дискриминантной функции. После сравнения его с порогом оценивается вероятность положительного ответа на комбинацию антиоксидантной и когнитивно-бихевиоральной терапии. Разработанный алгоритм прогноза является валидным (чувствительность — 91 %, специфичность — 73 %, точность — 84,8 %) и позволяет оптимизировать тактику лечения пациента с функциональной диспепсией.

Ключевые слова: антиоксиданты, когнитивно-бихевиоральная терапия, ось «мозг — желудочно-кишечный тракт», дискриминантный анализ, функциональная диспепсия

Конфликт интересов: публикация выполнена при поддержке ООО «Полисан».

Для цитирования: Сапожникова Т.В., Парфенов С.А., Есина Т.Е., Сапожников К.В., Смирнов А.Н., Паулов А.А., Ризаханов Д.М., Ризаханова О.А. Применение антиоксидантов и когнитивно-бихевиоральной терапии у пациентов с функциональной диспепсией. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):34–42. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-34-42>

Introduction

Improving the tactics of managing patients with dyspeptic complaints and functional dyspepsia (FD) is an urgent problem in Russia [1] and in the world [2, 3 including due to the high prevalence of this functional disease. According to I. Aziz et al. about 10 % of the adult population of the USA, Canada and Great Britain fall under the criteria of FD [4]. The socio-economic significance of the disease is recognized as one of the main causes of health system costs [2–4].

The debut of FD in some cases is associated with psychoemotional stress, it invariably proceeds with a change in a person's attitude to his/her condition and other negative deviations of mental state [2, 5]. The presence of a psychosomatic component in the pathogenesis (disturbances of interaction in the axis "brain — gastrointestinal tract" [6]) determines the effectiveness of psychotherapeutic techniques and psychoactive drugs in the treatment of FD, on which a consensus has been reached among gastroenterologists from different countries [2, 7, 8]. It is impossible not to mention the significant contribution of elevated levels of oxidative stress markers in the blood in patients with FD [9, 10]. The addition of antioxidants to standard FD therapy in our pilot study resulted in a significant improvement in the quality of life on the SF-36 questionnaire in terms of physical functioning scales, pain intensity, role functioning, physical component, as well as a decrease in the level of anxiety on the Hospital Anxiety and Depression

Scale (HADS) [8]. According to the analysis of our own data, the effect on the psychological status of our patients and antioxidant capacity in some diseases has proven to be a significant addition to existing conservative therapy regimens [12–15].

The history of the use of psychotherapy in the treatment of FD from the perspective of evidence-based medicine spans more than a decade, ranging from meta-analysis of several publications [16] and unproven efficacy to the synthesis of convincing evidence on the good effect of psychotherapy [7]. Among psychotherapeutic approaches, cognitive behavioral therapy, particularly the Beck and Jacobson technique, which effectiveness in the treatment of FD has been confirmed in a clinical trial [17], has been highlighted. Currently, psychotherapeutic techniques are successfully used as part of the complex therapy of chronic pain syndrome [18], skin diseases [19], multiple sclerosis [20] and oncology [21], rehabilitation after trauma and surgery [22].

Despite the sufficient elaboration of the application of psychotherapeutic techniques, currently no algorithms have been developed to predict their success and, accordingly, to determine the indications for prescription.

In our opinion, the joint application of psychotherapy aimed at removing and reducing neurotic manifestations, mobilization of the patient's will for the exact fulfillment of medical prescriptions, and antioxidant therapy, reducing oxidative stress in the CNS and stomach, affecting several links of FD pathogenesis at once, will increase the effectiveness

of the prescribed treatment. Evaluation of predictors of the effectiveness of this combination determined the purpose of the present study.

Aim of the research: to study the efficacy and develop an algorithm for the use of antioxidant cognitive behavioral therapy in adult patients with functional dyspepsia.

Material and methods

The study was conducted on the basis of the Medical Center of LLC “Expert Center “Academic””, St. Petersburg. The inclusion criterion was the diagnosis of “Functional dyspepsia”. Diagnosis clarification and differential diagnosis were performed according to the Rome IV criteria (2016), and the recommendations of the Russian Gastroenterological Association [8].

The diagnosis of FD was established on the basis of the absence of signs of an organic lesion of the gastrointestinal tract on gastroduodenoscopy, abdominal ultrasound; the absence of the contamination of *H. pylori* or preliminary eradication with the control using acceptable diagnostic methods upon discontinuation of proton pump inhibitors; the absence of anxiety symptoms, compliance with the criteria for functional dyspepsia.

The duration of the anamnesis of functional dyspepsia was assessed based on an oral questioning of patients about the duration of complaints, the alleged cause of the onset of their illness, indications of significant stressful domestic factors, as well as an analysis of the medical documentation provided by them.

Associated functional gastrointestinal disorders (FGIDs) were distinguished according to Rome IV criteria (predominantly irritable bowel syndrome and functional disorders of the gallbladder).

The sample included 112 people at the age of 25–56 years (54.5 % men, 45.5 % women) who received Cytoflavin in addition to the main therapy and also underwent sessions of cognitive-behavioral therapy. One tablet of Cytoflavin contains 0.3 g of succinic acid, 0.05 g of inosine, 0.025 g of nicotinamide and 0.005 g of riboflavin. Cytoflavin prescription scheme was as follows: two courses of 25 days, 2 tablets (300 + 50 + 25 mg) orally twice a day. The interval between the courses was 1 month. The main course of therapy included the appointment of all patients with omeprazole 20 mg twice a day for 3 weeks with a gradual dose reduction until withdrawal during the 4th week, as well as metoclopramide 10 mg 3 times a day for 10 days. The scheme was applied simultaneously during each of the two courses of Cytoflavin. Some patients participated in the study on the background of periodic course therapy with aminophenylbutyric acid 250 mg 3 times a day (for patients with neurosis – as prescribed by a neurologist) or amitriptyline 50 mg per day (for patients with sleep disorders – as prescribed by a neurologist).

The study design was approved at the meeting of the Scientific and Technical Council of the Expert Center Academic LLC, protocol No. 1/3 of 14.01.2022 (order of the General Director of ECA LLC No. 24 of 17.01.2022).

The technique of cognitive behavioral therapy by Beck and Jacobson was chosen as the psychotherapeutic influence [17]. Psychological support consisted of ten weekly sessions where the first eight ones were group sessions and the last two – individual sessions. During the sessions, patients received: a) information about functional dyspepsia; b) cognitive-behavioral therapy according to Beck’s method, aimed at modifying the influence of certain cognitive problems on gastrointestinal symptoms; and c) progressive-muscular relaxation according to Jacobson, to provide the ability to relax in certain stressful situations. This technique was created to reduce anxiety by alternately tensing and relaxing muscles.

Before and after the treatment, patients were evaluated using the SF-36 quality of life questionnaire and the HADS anxiety and depression assessment questionnaire. The scope of the first examination also included the ATTD (attitude to the disease) questionnaire consisting of 12 scales describing different types of attitude to the disease, combined into 3 blocks according to the principles of “adaptability/maladaptability” and “interpsychic/intrapsychic orientation of maladaptation”. The first block included patients whose mental and social adaptation was not significantly disturbed, while the second and third blocks included patients with mental maladaptation. The presence of maladaptation was established if any of the types of attitude to the disease, belonging to the block of intrapsychic or interpsychic maladaptation, received the maximum number of points among the others.

According to the dynamics of quality of life and clinical manifestations of anxiety, the effectiveness of adding the combination “Cytoflavin + Cognitive Behavioral Therapy” (hereinafter – “CTF + CBT”) to the therapy of PD was evaluated. Thus, the shift of indicators of the scales “Physical functioning”, “Pain intensity”, “Role functioning due to emotional state”, “Physical component of health” by 5 % from the initial one, by 2 points for the level of anxiety was taken as reference values. If the patient’s dynamics on the background of complex treatment exceeded the established threshold values, the result was considered clinically significant, and if they were not reached, the result was considered insignificant. According to the results of this evaluation, 74 people were classified into the group with clinically significant improvement (optimal efficacy of the combination “CTF + CBT”, group 1), and 38 people were classified into the group with insignificant improvement (insufficient efficacy of the combination “CTF + CBT”, group 2).

The search for predictors of clinical improvement in patients with FD, who in addition to the main

therapy receive the combination of “CTF + CBT” was the basis for the development of the algorithm of prescribing this combination.

As the factors that were tested for the presence of connection with efficacy, we selected sex and age, anthropometric data, values of the scales of the attitude to the disease questionnaire (ATTD), the presence of bad habits (smoking, alcohol), acute stress factor in the anamnesis (up to 4 weeks), the presence of combination of FD with other functional disorders of the gastrointestinal tract (GIT) (overlap syndrome).

Statistical processing of the obtained data was performed on the basis of a personal computer in Excel 2013 tabular processor and IBM SPSS Statistics 22.0 application program package.

Taking into account different group sizes, the allocation of significant quantitative predictors was performed using the nonparametric Wilcoxon *U*-criterion. The description of the data and their variance was as follows: *Me* (Q25; Q75), where *Me* is the median, Q25 and Q75 are 25 % and 75 % quartiles, respectively. The selection of significant nominal predictors was performed using Fisher's exact criterion. Predictors that differed significantly between groups were selected for the classification rule construction step.

The decisive rule was constructed using discriminant analysis. The applicability of this method was tested using cross-validation (leave-one-out type) and M-Box criterion. The smaller sample size (38 cases) allows us to develop a classifier function on it. The stepwise selection criterion chosen is the Mahalanobis distance. According to the results, a canonical discriminant function was obtained, which determines on the basis of the available data under the condition of a priori known classification the

patient's belonging to the prognostic group. The validity of the function was checked by calculating the eigenvalues of the function (Wilks' Λ) and the canonical correlation. The critical level of significance at which the null hypothesis of no differences between groups and subgroups was rejected was chosen as $p < 0.05$.

Results

According to the results of preliminary evaluation, discriminant analysis was found to be applicable to the obtained data: equivalence of covariance matrices was achieved (M-Box = 17.95; $p > 0.05$), loss of accuracy on cross-validation was less than 1 %.

The group of patients with optimal and insufficient efficacy of the combination of “CTF + CBT” with standard therapy differed significantly in the frequency of smoking, presence of maladaptation in attitude to the disease according to the results of the ATTD questionnaire, presence of stress factor in the last three months, presence of overlap-syndrome and FD duration in general (Table 1).

The specified variables were admitted to the step of classifying rule construction. The result of the step-by-step inclusion is presented in Table 2: the unstandardized coefficients of the equation of the classifying discriminant function, as well as the standardized coefficients for the comparative evaluation of the variables' contribution to the case classification are given.

Using the data in Table 2, formula (1) is constructed.

$$d = 0.214 - 0.146 \times FD + 0.631 \times OS + 1.081 \times SF + 0.858 \times DD, \quad (1)$$

where d is the discriminant function; FD – duration of FD history, years; OS – overlap syndrome

Table 1. Parameters that differ in groups of patients with functional dyspepsia depending on the effectiveness of the “Cytoflavin + CBT” combination

Таблица 1. Показатели, отличающиеся в группах пациентов с функциональной диспепсией в зависимости от эффективности комбинации «ЦТФ + КБТ»

Parameter Показатель	Group 1 Группа 1 <i>n</i> = 74	Group 2 Группа 2 <i>n</i> = 38	Significance Значимость
Smoking, % Курение, %	29.3 %	59.5 %	$p = 0.004$
Misadaptation in relation to the disease, % Дезадаптация в отношении к болезни, %	58.7 %	32.4 %	$p = 0.015$
There was a stressful factor in the last three months, % Был стрессовый фактор за последние три месяца, %	68.0 %	24.3 %	$p < 0.001$
Overlap syndrome, % Сочетание ФД с другими функциональными заболеваниями ЖКТ, %	61.3 %	37.8 %	$p = 0.026$
Duration of functional dyspepsia, years* Длительность анамнеза ФД, лет*	8 (5; 11)	14 (11.5; 20)	$U = 532.0$; $Z = -5.0$; $p < 0.001$

Note: FD – functional dyspepsia; overlap syndrome – a combination of functional dyspepsia with other functional disorders of the gastrointestinal tract; * – data are presented in the form of median, 25 % and 75 % quartiles.

Примечание: ФД – функциональная диспепсия; * – данные представлены в виде медианы, 25%-го и 75%-го квартилей.

Table 2. Obtained coefficients of the discriminant function

Таблица 2. Полученные коэффициенты дискриминантной функции

Component Компонент	Non-standardized coefficient Нестандартизованный коэффициент	Standardized coefficient Стандартизованный коэффициент
Misadaptation in relation to the disease Деадаптация в отношении к болезни	0.858	0.419
There was a stressful factor in the last three months Был стрессовый фактор за последние три месяца	1.081	0.496
Overlap syndrome Сочетание ФД с другими функциональными заболеваниями ЖКТ	0.631	0.310
Duration of functional dyspepsia Длительность анамнеза ФД	-0.146	-0.771
Constant Константа	0.214	—

Note: FD – functional dyspepsia; overlap syndrome – a combination of functional dyspepsia with other functional disorders of the gastrointestinal tract.

Примечание: ФД – функциональная диспепсия.

(1 – there is one, 0 – there is none); *SF* – a stressor in the last three months (1 – there was one, 0 – there was none); *DD* – maladaptation in relation to the disease (1 – there is one, 0 – there is none).

The group centroid values were 0.604 and -1.224 for the group of successful inclusion of the “CTF + CBT” combination in standard FD therapy and unsuccessful use, respectively. The discrimination constant (arithmetic mean of centroid values) was -0.310. If the value of the function *d* for any patient is exceeded, a conclusion is made about the predicted success of the combination “CTF + CBT”, otherwise – the effectiveness of this combination is considered unproven.

Thus, the indicators of maladaptation in relation to the disease, the appearance of a clear stress factor in the last three months and the detection of other GI diseases in the patient have a positive relationship with the success of the combination “CTF + CBT”, because their value of “1” (there is a sign) allows increasing the probability of assigning the case to the group of “successful”. On the contrary, the relationship is negative for FD experience: as it increases, the probability of assigning the patient to the “unsuccessful” group increases. It should be noted that the greatest influence on the classification of a case (standardized coefficients of Table 2) is exerted by the number of years of FD history; to a lesser extent, the presence of crossing syndrome has an impact on the efficacy of adding the combination of “CTF + CBT” to the main therapy.

The function construction result was satisfactory ($\Lambda = 0.57$; $p < 0.001$; $r_{\text{canon}} = 0.66$), sensitivity was 91 %; specificity was 73 %, and the overall percentage of correctly classified cases was 84.8 % (Table 3). Thus, the quality of the function performance was recognized as valid.

Discussion

Based on the results of our study, we selected several predictors of the success of the inclusion of antioxidant treatment and psychotherapy in the course of standard therapy of FD.

Thus, we found that the success of the combination of “CTF + CBT” significantly depends on the time of having FD. A long history of the disease is often inherent in patients with chronic external influence (bad habits, occupational hazards, etc.), which explains both the decrease in the effectiveness of psycho- and antioxidant therapy in this category of individuals, and the “dropping out” of the model of the factor “smoking” as not contributing additional information to the classification.

Patients with a recent onset of a stressor may respond better to the proposed combination due to the lack of persistent attitudes and incomplete adaptation to it. This may be due, on the one hand, to the incomplete reorganization of relationships in the “brain – gut” axis with the formation of persistent functional impairment, on the other hand, to the so far insignificant consequences of oxidative stress [23, 24].

The presence of patient’s maladaptation in relation to their disease is also associated with the success of antioxidant treatment and psychotherapy. Perhaps, it is connected with actualization (up to accentuation) by patients of their disease in contrast to individuals who diminish its importance. In the presence of patient fixation on their condition, points of application arise for both psychotherapy due to the availability of a substrate to work with, and for prescribing antioxidants due to higher levels of psychological distress [16].

The combination of FD in a patient with other functional gastrointestinal disorders or with organic

Table 3. Case classification results

Таблица 3. Результаты классификации случаев

Group Группа		Predicted group membership Предсказанная принадлежность к группе	
		“successful” «успешная»	“unsuccessful” «неуспешная»
Actual group membership Фактическая принадлежность к группе n (%)	“successful” «успешная»	68 (90.7 %)	7 (9.3 %)
	“unsuccessful” «неуспешная»	10 (27.0 %)	27 (73.0 %)

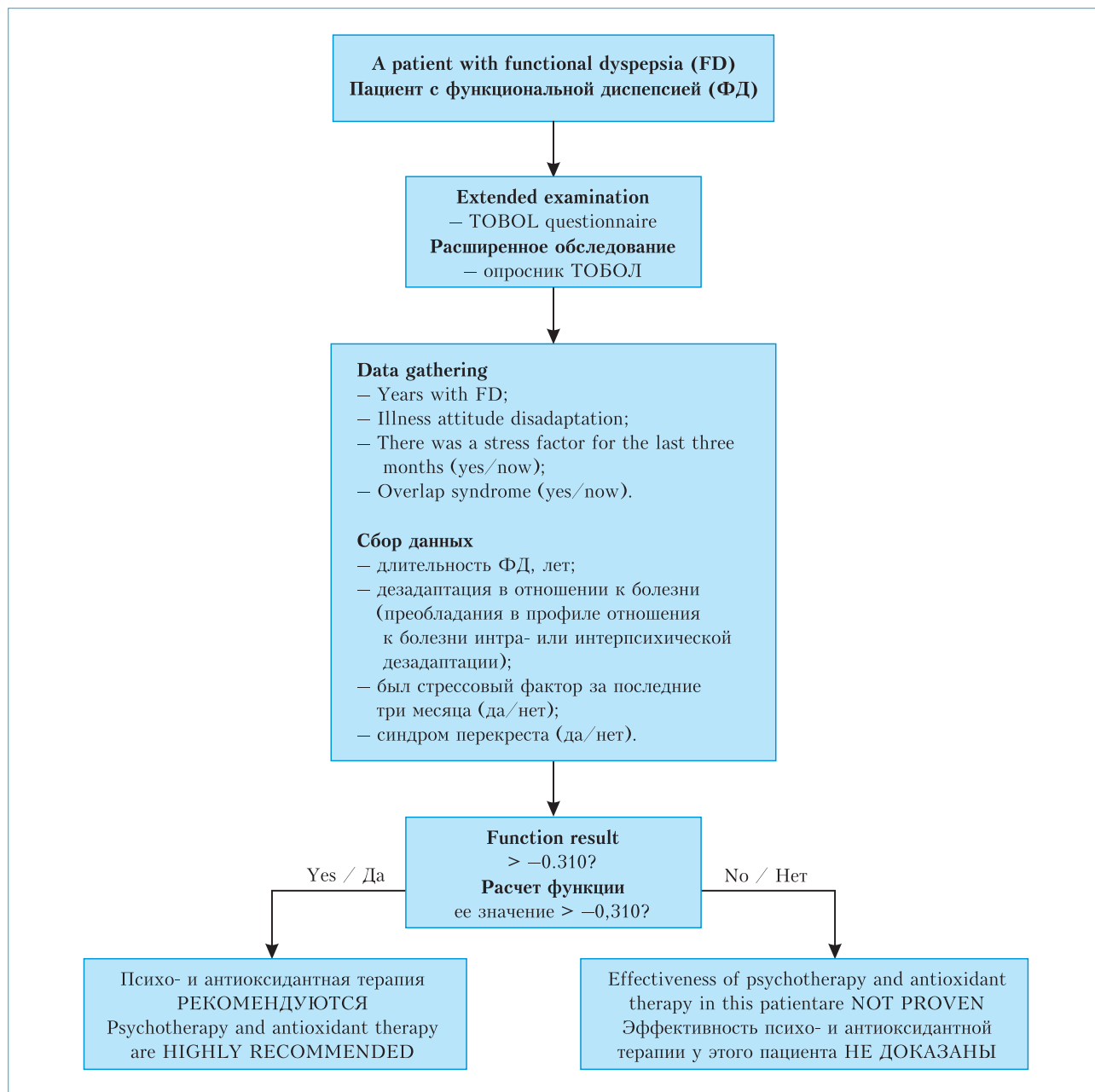


Figure. Decision support algorithm for prescribing psycho- and antioxidant therapy in adult patients with functional dyspepsia

Рисунок. Алгоритм поддержки принятия решения о назначении психо- и антиоксидантной терапии у взрослых пациентов с функциональной диспепсией

pathology is invariably associated with increased afferent impulse in the CNS and increased levels of oxidative stress [5, 25], as well as with the aggravation of mental maladaptation and deepening of changes in the “brain – gut” axis [6]. Apparently, the presence of these points of application is associated with the success of the “CTF + CBT” combination.

The limitations of this study are the small sample size, the analysis on the patient population of St. Petersburg, and the use of only one combination of antioxidant and psychotherapy. A comparative evaluation of the efficacy of similar combinations of psycho-antioxidant therapy was not performed.

The main purpose of implementing the algorithm in practice is to rationalize therapeutic tactics in relation to a patient with functional dyspepsia.

References / Литература

1. *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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):70–99 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
2. *Wauters L., Dickman R., Drug V., Mulak A., Serra J., Enck P., et al.* United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *United European Gastroenterol J.* 2021;9(3):307–31. DOI: 10.1002/ueg2.12061
3. *Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshita T., Kasugai K., et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(2):47–61. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7
4. *Aziz I., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M.* Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: A cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3(4):252–62. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
5. *Koloski N.A., Talley N.J., Boyce P.M.* Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and nonulcer dyspepsia: A critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1340–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03789.x
6. *Drossman D.A., Hasler W.L.* Rome IV – functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–61. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035
7. *Rodrigues D.M., Motomura D.I., Tripp D.A., Beyak M.J.* Are psychological interventions effective in treating functional dyspepsia? A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(8):2047–57. DOI: 10.1111/jgh.15566
8. *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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(1):50–61 (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61
9. *Ebik B., Aslan N., Ekin N., Bacaksiz F., Arpa M., Neseioglul S., et al.* Oxidative stress and the importance of *H. pylori* eradication in patients with functional dyspepsia. *Saudi J Gastroenterol.* 2022;28(6):434–40. DOI: 10.4103/sjg.sjg_114_22
10. *Suzuki H., Nishizawa T., Tsugawa H., Mogami S., Hibi T.* Roles of oxidative stress in stomach disorders. *J Clin Biochem Nutr.* 2012;50(1):35–9. DOI: 10.3164/jcbn.11-115SR
11. *Сапожникова Т.В., Парфенов С.А., Елькин А.А., Ризаханов Д.М., Ризаханова О.А.* Влияние цитофлавина на качество жизни пациентов с функциональной диспепсией. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2022;8:133–40. [Sapozhnikova T.V., Parfenov S.A., Elkin A.A., Rizakhanov D.M., Rizakhanova O.A. Effect of cytoflavin on the quality of life of patients with functional dyspepsia. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;8:133–40 (In Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-133-140
12. *Захаров К.И., Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Парфенов С.А., Ершов Е.В., Сапожников К.В. и др.* Обоснование применения препарата «Цитофлавин» и когнитивно-поведенческой терапии в комплексном лечении пациентов старшей группы с деформирующим коартозом. *Успехи геронтологии.* 2019;32(3):439–44. [Zakharov K.I., Belov V.G., Parfenov Yu.A., Parfenov S.A., Ershov E.V., Sapozhnikov K.V., et al. Substantiation of the drug “Cytoflavin” application and cognitive-behavioral therapy in complex treatment of deforming coarthrosis in elderly patients. *Advances in Gerontology.* 2019;32(3):439–44 (In Russ.).]
13. *Парфенов С.А.* Терапия хронических форм верхушечного периодонтита в пожилом возрасте. *Успехи геронтологии.* 2013;26(3):553–7. [Parfenov S.A. Therapy of chronic forms of apical periodontitis in old age. *Advances in Gerontology.* 2013;26(3):553–7 (In Russ.).]
14. *Парфенов Ю.А., Ильинский Н.С., Парфенов С.А.* Влияние препарата Цитофлавин на психофизиологический статус больных алкоголизмом. *Поликлиника.* 2016;4–3:39–42. [Parfenov Yu.A., Ilyinsky N.S., Parfenov S.A. The effect of the drug Cytoflavin on the psychophysiological status of patients with alcoholism. *Poliklinika.* 2016;4–3:39–42 (In Russ.).]

Conclusion

The application of discriminant analysis allowed us to develop an algorithm for predicting the success of including the combination of “CTF + CBT” in the standard therapy of patients with FD (Fig.), which can be proposed for use in clinical gastroenterology. The basis of the algorithm is the calculation of the discriminant function value taking into account: the duration of FD, the presence of maladaptation in attitude to the disease according to the results of the ATTD (attitude to the disease) test, the presence of crossing syndrome, the presence of stress factor for the last three months. The value of this coefficient greater than -0.310 suggests a high probability of a positive response to the combination of “CTF + CBT”.

15. Белов В.Г., Парфенов Ю.А., Василевская М.А., Парфенов С.А., Коваленко А.Л., Заплутанов В.А. Оценка влияния БОС-терапии и Цитофлавина на динамику клинико-психофизиологического статуса у пожилых пациентов с остеохондрозом. *Успехи геронтологии*. 2017;4(30):601–8. [Belov V.G., Parfenov Yu.A., Vasilevskaya M.A., Parfenov S.A., Kovalenko A.L., Zaplutanov V.A. Evaluation of the effect of BOS therapy and Cytoflavin on the dynamics of clinical and psychophysiological status in elderly patients with osteochondrosis. *Advances in Gerontology*. 2017;4(30):601–8 (In Russ.).]
16. Soo S., Forman D., Delaney B.C., Moayyedi P. A systemic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(9):1817–22. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.30086.x
17. Orive M., Barrio I., Orive V.M., Matellanes B., Padierna J.A., Cabriada J., et al. A randomized controlled trial of a 10 week group psychotherapeutic treatment added to standard medical treatment in patients with functional dyspepsia. *J Psychosom Res*. 2015;78(6):563–8. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2015.03.003
18. Турик Е.В. Психокоррекционная работа с пациентами, страдающими хронической болью в спине. *Северо-Кавказский психологический вестник*. 2019;17(1):5–12. [Turik E.V. Psychocorrective work with patients suffering from chronic back pain. *Severo-Kavkazskii psikhologicheskii vestnik – North-Caucasian Psychological Bulletin*. 2019;17(1):5–12 (In Russ.).]
19. Добаева Н.В., Кубрик Н.Д. Психотерапевтическая коррекция сексуальных дисфункций у лиц с хроническими дерматозами. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2020;11(1):206–12. [Dobaeva N.V., Kibrik N.D. Psychotherapeutic correction of sexual dysfunctions in persons with chronic dermatoses. *Psychiatry, psychotherapy and clinical Psychology*. 2020;11(1):206–12 (In Russ.).] DOI: 10.34883/PI.2020.11.1.020
20. Каяшева О.И. Экзистенциальные аспекты переживания страха смерти больными с рассеянным склерозом. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Познание*. 2022;6:47–52. [Kayasheva O.I. Existential aspects of experiencing the fear of death in patients with multiple sclerosis. *Modern science: actual problems of theory and practice. Series: Cognition*. 2022;6:47–52 (In Russ.).] DOI: 10.37882/2500-3682.2022.06.12
21. Блинова К.А., Пчелинцева Е.В., Лапочкина Н.П. Клинический случай сочетанной коррекции детского психотравмирующего опыта и дистресса при развитии онкологического заболевания. *Исследования и практика в медицине*. 2020;7(1):75–82. [Blinova K.A., Pchelintseva E.V., Lapochkina N.P. A clinical case of combined correction of children's traumatic experience and distress in the development of cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2020;7(1):75–82 (In Russ.).] DOI: 10.17709/2409-2231-2020-7-1-8
22. Гусакова Е.В., Пасечник И.Н. Междисциплинарный подход к лечению хирургического больного: роль врача-реабилитолога. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019;1:99–104. [Gusakova E.V., Pasechnik I.N. A multidisciplinary approach to the treatment of the surgical patient: The role of the physician rehabilitation. *Kremlin Medicine Journal*. 2019;1:99–104 (In Russ.).] DOI: 10.26269/qk3v-8n89
23. Foster J.A., Rinaman L., Cryan J.F. Stress and the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 2017;19(7):124–36. DOI: 10.1016/j.ynstr.2017.03.001
24. Maes M., Kubera M., Leunis J.C., Berk M., Geffard M., Bosmans E. In depression, bacterial translocation may drive inflammatory responses, oxidative and nitrosative stress (O&NS), and autoimmune responses directed against O&NS-damaged neoepitopes. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(5):344–54. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2012.01908.x
25. Wang Y., Chen Y., Zhang X., Lu Y., Chen H. New insights in intestinal oxidative stress damage and the health intervention effects of nutrients: A review. *Journal of Functional Foods*. 2020;75:104248. DOI: 10.1016/j.jff.2020.104248

Information about the authors

Tatyana V. Sapozhnikova — Gastroenterologist, Military Clinical Hospital No. 442.
Contact information: romas87@mail.ru;
198510, Saint Petersburg, Petergof, Avrova str., 33B.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3971-8864>

Sergey A. Parfenov* — Cand. Sci. (Med.), Candidate for a Doctor's Degree at the Department of General and Military Epidemiology, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: sa.parfenov1988@yandex.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>

Tatiana E. Yesina — Head of the Therapeutic Department, Physician-Therapist of the Clinic of Outpatient Care with a day hospital for 30 beds, Kirov Military Medical Academy.
Contact information: pigik88@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Akademika Lebedeva str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8134-0485>

Сведения об авторах

Сапожникова Татьяна Владимировна — врач-гастроэнтеролог ФГКУ «442-й Военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: romas87@mail.ru;
198510, г. Санкт-Петербург, Петергоф, ул. Аврова, 33б.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3971-8864>

Парфенов Сергей Александрович* — кандидат медицинских наук, докторант при кафедре общей и военной эпидемиологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: sa.parfenov1988@yandex.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1649-9796>

Есина Татьяна Евгеньевна — заведующая терапевтическим отделением, врач-терапевт клиники амбулаторно-поликлинической помощи с дневным стационаром на 30 коек ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.
Контактная информация: pigik88@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8134-0485>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Kirill V. Sapozhnikov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Complex Expertise, Interregional Bureau of Forensic Examinations.

Contact information: marinheira@rambler.ru;
194044, Saint Petersburg, Krapivniy lane, 5A, premises 26-n, office 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

Anton N. Smirnov — Head of the 1st Pulmonology Department with an Allergology Unit, Military Clinical Hospital No. 321.

Contact information: sandstorm9@mail.ru;
672027, Chita, Gorkogo str., 36.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7596-6772>

Alexey A. Paulov — Researcher at the Department of Complex Expertise, Interregional Bureau of Forensic Examinations.

Contact information: mega.paulov@mail.ru;
194044, Saint Petersburg, Krapivniy lane, 5A, premises 26-n, office 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4168-0386>

Daniial M. Rizakhanov — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, LLC AVA-PETER.

Contact information: 9112590092@mail.ru;
197372, Saint Petersburg, Pyushina str., 4/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-1098>

Olga A. Rizakhanova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Public Health, Economics and Healthcare Management, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: 9112590092@mail.ru;
191015, Saint Petersburg, Kirochnaya str., 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2812-5246>

Сапожников Кирилл Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела сложных экспертиз ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз».

Контактная информация: marinheira@rambler.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, Крапивный пер., 5а, пом. 26-н, оф. 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2476-7666>

Смирнов Антон Николаевич — начальник I пульмонологического отделения с аллергологическим кабинетом ФГКУ «321-й Военный клинический госпиталь».

Контактная информация: sandstorm9@mail.ru;
672027, г. Чита, ул. Горького, 36.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7596-6772>

Паулов Алексей Андреевич — научный сотрудник отдела сложных экспертиз ООО «Межрегиональное бюро судебных экспертиз».

Контактная информация: mega.paulov@mail.ru;
194044, г. Санкт-Петербург, Крапивный пер., 5а, пом. 26-н, оф. 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4168-0386>

Ризакханов Даниял Магомедович — кандидат медицинских наук, врач-хирург ООО «АВА-ПЕТЕР».

Контактная информация: 9112590092@mail.ru;
197372, г. Санкт-Петербург, ул. Ильюшина, 4/1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8702-1098>

Ризакханова Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: 9112590092@mail.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2812-5246>

Submitted: 29.03.2023 Accepted: 16.05.2023 Published: 30.06.2023
Поступила: 29.03.2023 Принята: 16.05.2023 Опубликовано: 30.06.2023



Роль коррекции структурно-функциональных показателей альбумина в контроле асцита у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

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

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

Цель исследования: изучить структурно-функциональные характеристики альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, их связь с асцитом, выявить связь улучшения характеристик альбумина и регрессии асцита.

Материалы и методы. Пятьдесят пациентов с декомпенсированным циррозом печени и асцитом разделили на группы. Первая группа получала стандартное лечение цирроза, вторая — стандартное лечение и заместительную терапию 20 %-ным раствором альбумина человека в дозе 200 мл в неделю на протяжении 3 месяцев.

Результаты. Величина нативной конформации альбумина и функциональные показатели альбумина были значимо и достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,001$). По мере выраженности асцита показатель нативной конформации (DR), характеризующий структурную полноценность молекулы альбумина, снижался. Медиана DR при асците I ст. (IAC) составила $-1,69$, при асците II ст. — $-2,28$, при III ст. — $-2,42$ ($p < 0,05$). Заместительная терапия альбумином позволила добиться регрессии асцита у 48,4 % больных по сравнению с 7,1 % в группе стандартного лечения. Наряду с клиническим улучшением наблюдалось восстановление структуры и функций альбумина в группе лечения альбумином. Средний уровень альбумина в сыворотке крови, при котором сохранялась ремиссия асцита в течение 3 месяцев, составил 42,11 г/л ($p < 0,001$).

Выводы и обсуждения. Структурно-функциональные характеристики альбумина были нарушены у пациентов с декомпенсированным циррозом и асцитом. Степень выраженности изменений структурно-функциональных свойств альбумина зависела от тяжести асцита. Регрессия асцита сопровождалась восстановлением функциональной и структурной полноценности альбумина на фоне заместительной терапии альбумином. Критерием прекращения трансфузионной терапии альбумином может служить достижение уровня альбумина в сыворотке крови $42,11 \pm 7,04$ г/л, показателя DR — 1,05, BE — 73,51 %, RTQ — 75,10 %, DTE — 72,71 %.

Ключевые слова: DR, BE, RTQ, DTE, ЭПР, трансфузии альбумина, заместительная терапия альбумином, асцит
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Роль коррекции структурно-функциональных показателей альбумина в контроле асцита у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):43–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-43-48>

The Role of Correcting Structural and Functional Albumin Properties in Ascites Control in Decompensated Cirrhotic Patients

Anastasia A. Turkina*, Marina V. Maevskaya, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to study the structural and functional characteristics of albumin in patients with decompensated cirrhosis, their relationship with ascites; to identify the relationship between improvement in albumin characteristics and regression of ascites.

Materials and methods. Fifty patients with decompensated liver cirrhosis and ascites were divided into groups. The first group received standard treatment for cirrhosis, the second — standard treatment and replacement therapy with 20 % human albumin solution at a dose of 200 mL per week for 3 months.

Results. The value of the native conformation of albumin and the functional parameters of albumin were significantly lower than in the group of healthy individuals ($p < 0.001$). With the severity of ascites, the native conformation index (DR), which characterizes the structural usefulness of the albumin molecule, decreased. Median DR for ascites stage I (IAC) was -1.69 , II grade — -2.28 , III grade — -2.42 ($p < 0.05$). Replacement therapy with albumin allowed to achieve regression of ascites in 48.4 % of patients, compared with 7.1 % in the standard treatment group. Along with clinical improvement, restoration of albumin structural and functional properties was observed in the albumin group. The mean serum albumin level at which ascites remained in remission for 3 months was 42.11 g/L ($p < 0.001$).

Conclusions and discussion. The structural and functional characteristics of albumin were impaired in patients with decompensated cirrhosis and ascites. The severity of changes in the structural and functional properties of albumin depended on the severity of ascites. The regression of ascites was accompanied by the restoration of the functional and structural usefulness of albumin against the backdrop of albumin replacement therapy. The criterion for stopping transfusion therapy with albumin can be the achievement of a serum albumin level of 42.11 ± 7.04 g/L, DR — 1.05, BE — 73.51 %, RTQ — 75.10 %, DTE — 72.71 %.

Keywords: DR, BE, RTQ, DTE, EPR, albumin transfusions, albumin replacement therapy, ascites

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

For citation: Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The Role of Correcting Structural and Functional Albumin Properties in Ascites Control in Decompensated Cirrhotic Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):43–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-43-48>

Введение

Асцит является одним из наиболее частых осложнений цирроза печени (ЦП) наряду с печеночной энцефалопатией и кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и желудка [1]. Нередко первым признаком декомпенсации цирроза печени является появление асцита. Пациенты с циррозом печени класса А по классификации Чайлда — Пью прогрессируют до декомпенсированного цирроза со скоростью 5–7 % в год. В течение 10 лет с момента установления диагноза цирроза печени у половины пациентов развивается асцит. Выживаемость больных в стадии декомпенсированного ЦП с асцитом в течение одного и двух лет составляет 60 и 45 % соответственно. В то время как больные компенсированным циррозом живут значительно дольше: 95 % пациентов выживает в течение одного года и 90 % — в течение двух лет [2–4].

Последние несколько лет широко исследуются новые подходы в лечении ЦП, способные стабилизировать течение заболевания и обеспечить надежный контроль над асцитом. Одним из многообещающих направлений является длительная заместительная терапия альбумином. Нельзя не упомянуть, что до недавнего времени показаниями к краткосрочному проведению трансфузий альбумина служили острое почечное повреждение, спонтанный бактериальный перитонит и объемный парацентез [1]. Вместе с тем использование заместительной терапии альбумином в длительном временном промежутке также находит свое место в клинической практике [5].

В одном из исследований, выполненных итальянскими учеными (ANSWER), было показано, что пролонгированная терапия альбумином в дозе 40 г в неделю на протяжении 24 месяцев улучшала качество жизни пациентов, способствовала лучшему контролю над асцитом и увеличила

продолжительность жизни [6]. Данная схема лечения вошла в европейские и российские клинические рекомендации [7, 8]. Однако дороговизна такого пролонгированного лечения создает предпосылки для дальнейших исследований и оптимизации режима заместительной терапии альбумином.

При циррозе печени не только снижается уровень сывороточного альбумина ввиду угнетения белково-синтетической функции печени, но и изменяются его структурно-функциональные показатели, что сказывается на его способности полноценно осуществлять свои функции [9, 10]. Эти данные можно использовать для оптимизации продолжительности заместительной терапии альбумином. Однако до текущего момента не изучалось, приводит ли заместительная терапия альбумином к восстановлению или улучшению характеристик сывороточного альбумина, можно ли опираться на эти данные в выборе терапевтической стратегии.

Целью нашей работы было изучить структурно-функциональные характеристики альбумина у пациентов с декомпенсированным ЦП, их связь с асцитом, выявить возможную связь улучшения характеристик альбумина и регрессии асцита.

Материалы и методы

Для решения поставленной задачи пациенты ($n = 50$) с декомпенсированным циррозом, осложненным асцитом, были разделены на две группы. Первая группа получала стандартную терапию («СМТ») в зависимости от этиологии заболевания. Вторая группа получала стандартную терапию и дополнительно заместительную терапию 20%-ным раствором альбумина человека в дозе 200 мл в неделю на протяжении 3 месяцев («СМТ + Альбумин»). В третью, группу контроля, были включены 12

здоровых участников для сравнения показателей структуры и функций альбумина.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (№ 31–20 от 11.11.2020 г.).

При поступлении в стационар пациентам проводилось стандартное обследование в рамках клинических рекомендаций по ведению пациентов с ЦП. Обследования, аналогичные исходным, проводились всем пациентам через 3 месяца лечения. Для оценки структурно-функционального состояния сывороточного альбумина выполнялась спектроскопия методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР). Измерения выполняли на анализаторе «ESR-Analysator MMS 01–08» («MedInnovation GmbH», Германия). Использовали набор реагентов для определения *in vitro* функциональности альбумина в сыворотке крови методом спинового зонда «MMS-kit-SA01» («MedInnovation GmbH», Германия). Спектроскопия методом ЭПР позволяет оценить структуру молекулы белка и обнаружить изменения конформации молекулы, возникающие при различных условиях [11]. Структурно-функциональные характеристики альбумина оценивались по следующим референсным значениям: нативная конформация (DR) считалась нормальной при значении выше 1,2; связывающая эффективность (BE) — выше 65 %; транспортная активность (RTQ) — выше 60 %; детоксикационная способность (DTE) — выше 50 %.

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

Результаты

Характеристика пациентов, включенных в исследование

В ходе интерпретации полученных данных группы были сопоставимы по демографическим признакам ($p > 0,05$). У 31 (62,0 %) пациента лидирующей причиной заболевания печени был алкогольный цирроз, у 5 (10 %) пациентов — вирусный гепатит.

В группу «СМТ + Альбумин» вошли 18 пациентов с ЦП В класса (51,4 %) и 17 пациентов с ЦП С класса (48,6 %). В группу «СМТ» вошли 7 (46,7 %) и 8 (53,3 %) пациентов соответственно. Достоверных различий между группами не наблюдалось ($p > 0,05$; точный критерий Фишера). Статистически значимых различий в исходных данных основных клинико-инструментальных показателей пациентов между лечебными группами также не выявлялось ($p > 0,05$).

В группе «СМТ + Альбумин» асцит I ст. по классификации IAC наблюдался у 12 пациентов (34,3 %), II ст. — у 16 (45,7 %), III ст. — у 7 (20,0 %). В группе «СМТ»: I ст. — у 6 больных (40,0 %), II ст. — у 5 (33,3 %), III ст. — у 4 (26,7 %). Значимых исходных различий между группами

лечения не определялось ($p > 0,05$; хи-квадрат Пирсона).

В ходе интерпретации полученных данных было обнаружено, что исходные значения структурно-функциональных показателей альбумина в сформированных группах были сопоставимы ($p > 0,05$). В группе «СМТ + Альбумин» медиана DR составила –2,08, BE — 35,44 %, RTQ — 36,36 %, DTE — 24,98 %. В группе «СМТ» медиана DR соответствовала –2,13, BE — 34,12 %, RTQ — 36,07 %, DTE — 24,71 %. Исходные показатели общей концентрации сывороточного альбумина в группах пациентов также не отличались: среднее значение альбумина составило $31,84 \pm 6,11$ г/л в группе «СМТ + Альбумин» и $30,58 \pm 7,61$ г/л в группе «СМТ» ($p > 0,05$; *t*-критерий Стьюдента). При сравнении показателей альбумина с группой здоровых добровольцев обращало на себя внимание существенное и достоверное снижение всех структурно-функциональных параметров альбумина. Так, среднее значение показателя DR у пациентов соответствовало отрицательному значению –2,09, в группе здоровых лиц — 3,51; показатель BE в группе пациентов был значительно ниже, чем у здоровых лиц — $37,26 \pm 16,55$ % vs. $111,67 \pm 21,73$ %; RTQ — $38,40 \pm 16,41$ % vs. $79,98 \pm 12,37$ %; DTE — $24,84$ % vs. $98,19$ % ($p < 0,001$). Таким образом, в исследовании было доказано существенное и достоверное снижение показателей структуры и функциональной активности альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени по сравнению с группой здоровых лиц.

По мере выраженности асцита показатель нативной конформации — DR, характеризующий структурную полноценность молекулы альбумина, снижался. Медиана DR при асците I ст. (IAC) составила –1,69, II ст. — –2,28, III ст. — –2,42 ($p < 0,05$; критерий Краскела — Уоллиса). BE, RTQ и DTE статистически значимой разницы не имели ($p > 0,05$).

Таким образом, в работе была показана связь нарушений функциональной полноценности альбумина с тяжестью асцита. В частности, показатель DR, отражающий выраженность конформационных нарушений альбумина, снижался по мере прогрессирования асцита.

Оценка результатов лечения через 3 месяца

За время наблюдения из исследования выбыли три пациента. В группе «СМТ + Альбумин» была выполнена одна трансплантация печени, и один случай закончился летальным исходом. В группе «СМТ» — один летальный исход. Для дальнейшего анализа были доступны 47 пациентов.

На фоне заместительной терапии альбумином в группе «СМТ + Альбумин» доля пациентов, перешедших из стадии декомпенсации в компенсированную фазу, составила 39,4 % ($n = 13$). При этом в группе «СМТ» явлений компенсации не отмечено (0 %; $p < 0,001$).

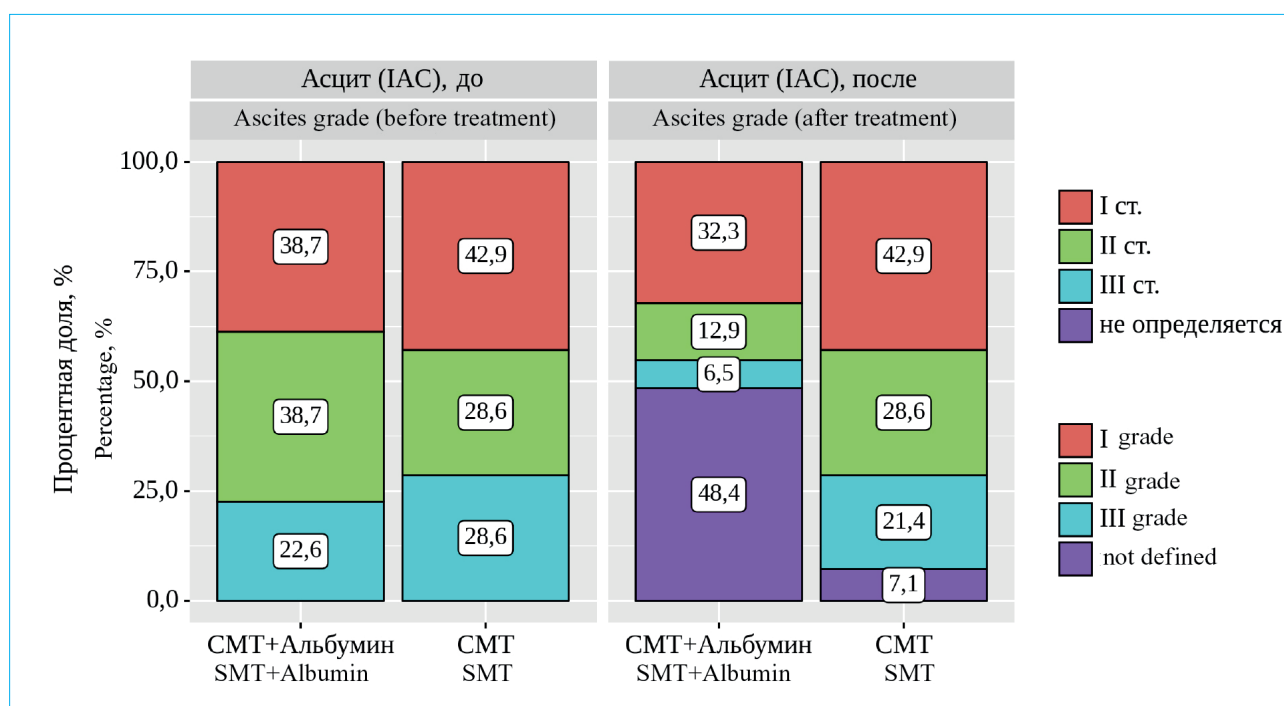


Рисунок. Исходные показатели тяжести асцита до и после лечения в группах «СМТ + Альбумин» и «СМТ»
 Figure. Initial severity of ascites before and after treatment in “SMT + Albumin” and “SMT” groups

Также обращало на себя внимание достоверное и значимое увеличение среднего уровня альбумина в группе «СМТ + Альбумин» — с 31,75 до 40,06 г/л ($p < 0,001$; парный t -критерий Стьюдента).

В обеих группах было отмечено снижение СОЭ: в группе «СМТ + Альбумин» — с 32 до 19 мм/ч ($p = 0,001$; критерий Уилкоксона), в группе «СМТ» — с 32 до 28 мм/ч ($p = 0,019$; критерий Уилкоксона). В ходе анализа СРБ в группе «СМТ + Альбумин» отмечалось существенное снижение — с 7 до 2,24 мг/л ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона). Различия между группами по данному показателю на фоне лечения достигли статистически значимого порога ($p = 0,005$; U -критерий Манна — Уитни).

Проведенный анализ показал, что в группе «СМТ + Альбумин» полной регрессии асцита удалось добиться в 48,4 % случаев ($p < 0,001$; критерий Уилкоксона), в то время как в группе «СМТ» асцит не определялся только у 7,1 % пациентов. Различия между группами на фоне лечения были статистически значимы ($p = 0,042$; хи-квадрат Пирсона) (рис.).

Таким образом, в работе было показано, что использование заместительной терапии альбумином на протяжении трех месяцев лечения позволило добиться регрессии асцита в 48,4 % случаев по сравнению с 7 % в группе «СМТ». Вместе с тем наблюдался рост показателей структуры и функций сывороточного альбумина на фоне трансфузионной терапии. Среди больных с декомпенсированным циррозом, получающих заместительную

терапию альбумином, увеличилась доля больных с нормальной структурой альбумина с 0 до 42,4 % ($p < 0,05$). В группе «СМТ» показатель DR сохранил свой патологический фенотип у 100 % больных. Связывающая способность альбумина увеличилась с 9,1 до 60,6 % ($p < 0,05$). В группе «СМТ» показатель ВЕ существенно не менялся. Доля пациентов, восстановивших нормальную транспортную функцию белка, возросла с 18,2 до 63,6 % ($p < 0,05$), в группе «СМТ» — несколько снизилась (с 21,4 до 14,3 %). Доля пациентов, достигших нормальных значений DTE, увеличилась с 27,3 до 60,6 % ($p < 0,05$), в то время как в группе «СМТ» данный показатель практически не изменялся — 21,4 % против 28,6 % ($p > 0,05$).

Таким образом, на фоне заместительной терапии альбумином в течение 3 месяцев отмечалось не только увеличение уровня сывороточного альбумина, но и восстановление его структуры и функциональной активности.

Для оценки влияния уровня альбумина и его структурно-функциональных свойств на наличие асцитического синдрома на фоне лечения пациенты были разделены на две группы: без наличия асцита и с асцитом любой степени выраженности. Это позволило установить, что среднее значение сывороточного альбумина в группе пациентов, достигших регрессии асцита, было равно 42,11 г/л, в то время как при уровне альбумина 33,96 г/л асцит сохранялся ($p < 0,001$). Отсутствие асцита сопровождалось более высоким показателем нативной

конформации альбумина, равным 1,05. У пациентов, не достигших ремиссии асцита, данный показатель составил $-1,90$ ($p < 0,001$). Связывающая способность также была выше у пациентов без асцита (73,51 %) в сравнении с группой пациентов с асцитом (39,57 %; $p < 0,003$). Показатели транспортной активности (75,10 %) и детоксикационной способности (72,71 %) значительно превышали показатели пациентов с асцитом — 40,23 и 29,83 % ($p < 0,001$ и $p = 0,014$) соответственно. Кроме того, нами установлено, что среди пациентов, достигших полной регрессии асцита через 3 месяца лечения, уровень сывороточного альбумина был равен $42,11 \pm 7,04$, показатель DR — 1,05, BE — 73,51 %, RTQ — 75,10 %, DTE — 72,71 %. Полученные данные могут служить ориентиром для прекращения трансфузий альбумина.

Выводы и обсуждение

В исследовании выявлено существенное отклонение от нормальных показателей структуры и функциональной активности альбумина у больных с декомпенсированным ЦП и асцитом. Альтерация

структурно-функциональных свойств альбумина наблюдается при явлениях асцита, а регрессия асцита сопровождается восстановлением функциональной и структурной полноценности альбумина на фоне заместительной терапии альбумином. Поскольку конформационные нарушения молекулы (DR) прогрессировали по мере усугубления тяжести асцита, полученные данные могут свидетельствовать о возможной взаимосвязи развития асцита у больных с ЦП со структурной неполноценностью альбумина. Кроме того, в работе показано, что среди пациентов, достигших полной регрессии асцита через 3 месяца трансфузионной терапии, уровень сывороточного альбумина был равен $42,11 \pm 7,04$, показатель DR — 1,05, BE — 73,51 %, RTQ — 75,10 %, DTE — 72,71 %. Полученные данные могут служить ориентиром для прекращения трансфузий альбумина.

Вместе с тем наша работа является пионерской, аналогичных ей исследований в мировой литературе нет. Возможно, дальнейшая разработка данного направления позволит получить более детальную информацию и послужит предпосылкой для создания персонализированной схемы заместительной терапии альбумином.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
2. Ginés P., Quintero E., Arroyo V., Terés J., Bruquera M., Rimola A., et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122–8. DOI: 10.1002/hep.1840070124
3. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications. *Clin Mol Hepatol*. 2018;24(3):230–77. DOI: 10.3350/cmh.2018.1005
4. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–31. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013
5. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
6. Caraceni P., Riggio O., Angeli P., Alessandria C., Neri S., Foschi F.G., et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10138):2417–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
8. de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C.; Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
9. Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastroroberto M., Biselli M., et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: Clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014;60(6):1851–60. DOI: 10.1002/hep.27322
10. Baldassarre M., Naldi M., Zaccherini G., Bartoletti M., Antognoli A., Laggetta M., et al. Determination of effective albumin in patients with decompensated cirrhosis: Clinical and prognostic implications. *Hepatology*. 2021;74(4):2058–73. DOI: 10.1002/hep.31798
11. Kazmierczak S.C., Gurachevsky A., Matthes G., Muravsky V. Electron spin resonance spectroscopy of serum albumin: A novel new test for cancer diagnosis and monitoring. *Clin Chem*. 2006;52(11):2129–34. DOI: 10.1373/clinchem.2006.073148

Сведения об авторах

Туркина Анастасия Андреевна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

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

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

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

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

Information about the authors

Anastasia A. Turkina* — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: turkina_a_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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

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

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Поступила: 24.03.2023 Принята: 05.06.2023 Опубликована: 30.06.2023
Submitted: 24.03.2023 Accepted: 05.06.2023 Published: 30.06.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



The Role of Correcting Structural and Functional Albumin Properties in Ascites Control in Decompensated Cirrhotic Patients

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

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

Aim: to study the structural and functional characteristics of albumin in patients with decompensated cirrhosis, their relationship with ascites; to identify the relationship between improvement in albumin characteristics and regression of ascites.

Materials and methods. Fifty patients with decompensated liver cirrhosis and ascites were divided into groups. The first group received standard treatment for cirrhosis, the second — standard treatment and replacement therapy with 20 % human albumin solution at a dose of 200 mL per week for 3 months.

Results. The value of the native conformation of albumin and the functional parameters of albumin were significantly lower than in the group of healthy individuals ($p < 0.001$). With the severity of ascites, the native conformation index (DR), which characterizes the structural usefulness of the albumin molecule, decreased. Median DR for ascites stage I (IAC) was -1.69 , II grade — -2.28 , III grade — -2.42 ($p < 0.05$). Replacement therapy with albumin allowed to achieve regression of ascites in 48.4 % of patients, compared with 7.1 % in the standard treatment group. Along with clinical improvement, restoration of albumin structural and functional properties was observed in the albumin group. The mean serum albumin level at which ascites remained in remission for 3 months was 42.11 g/L ($p < 0.001$).

Conclusions and discussion. The structural and functional characteristics of albumin were impaired in patients with decompensated cirrhosis and ascites. The severity of changes in the structural and functional properties of albumin depended on the severity of ascites. The regression of ascites was accompanied by the restoration of the functional and structural usefulness of albumin against the backdrop of albumin replacement therapy. The criterion for stopping transfusion therapy with albumin can be the achievement of a serum albumin level of 42.11 ± 7.04 g/L, DR — 1.05, BE — 73.51 %, RTQ — 75.10 %, DTE — 72.71 %.

Keywords: DR, BE, RTQ, DTE, EPR, albumin transfusions, albumin replacement therapy, ascites

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

For citation: Turkina A.A., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The Role of Correcting Structural and Functional Albumin Properties in Ascites Control in Decompensated Cirrhotic Patients. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):43–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-43-48>

Роль коррекции структурно-функциональных показателей альбумина в контроле асцита у пациентов с декомпенсированным циррозом печени

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

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

Цель исследования: изучить структурно-функциональные характеристики альбумина у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, их связь с асцитом, выявить связь улучшения характеристик альбумина и регрессии асцита.

Материалы и методы. Пятьдесят пациентов с декомпенсированным циррозом печени и асцитом разделили на группы. Первая группа получала стандартное лечение цирроза, вторая — стандартное лечение и заместительную терапию 20 %-ным раствором альбумина человека в дозе 200 мл в неделю на протяжении 3 месяцев.

Результаты. Величина нативной конформации альбумина и функциональные показатели альбумина были значимо и достоверно ниже, чем в группе здоровых лиц ($p < 0,001$). По мере выраженности асцита показатель нативной конформации (DR), характеризующий структурную полноценность молекулы альбумина, снижался. Медиана DR при асците I ст. (IAC) составила $-1,69$, при асците II ст. — $-2,28$, при III ст. — $-2,42$ ($p < 0,05$). Заместительная терапия альбумином позволила добиться регрессии асцита у 48,4 % больных по сравнению с 7,1 % в группе стандартного лечения. Наряду с клиническим улучшением наблюдалось восстановление структуры и функций альбумина в группе лечения альбумином. Средний уровень

альбумина сыворотки крови, при котором сохранялась ремиссия асцита в течение 3 месяцев, составил 42,11 г/л ($p < 0,001$).

Выводы и обсуждения. Структурно-функциональные характеристики альбумина были нарушены у пациентов с декомпенсированным циррозом и асцитом. Степень выраженности изменений структурно-функциональных свойств альбумина зависела от тяжести асцита. Регрессия асцита сопровождалась восстановлением функциональной и структурной полноценности альбумина на фоне заместительной терапии альбумином. Критерием прекращения трансфузионной терапии альбумином может служить достижение уровня альбумина в сыворотке крови $42,11 \pm 7,04$ г/л, показателя DR — 1,05, BE — 73,51 %, RTQ — 75,10 %, DTE — 72,71 %.

Ключевые слова: DR, BE, RTQ, DTE, ЭПР, трансфузии альбумина, заместительная терапия альбумином, асцит
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Туркина А.А., Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Роль коррекции структурно-функциональных показателей альбумина в контроле асцита у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):43–48. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-43-48>

Introduction

Ascites is one of the most common complications of liver cirrhosis (LC), along with hepatic encephalopathy and bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach [1]. Often the first manifestation of decompensation in cirrhotic patients is the onset of ascites. Patients with Child – Pugh A cirrhosis progress towards decompensated cirrhosis at a rate of 5–7 % annually. Ten years after the diagnosis of hepatic cirrhosis, 50 % of patients develop ascites. The survival rate of patients at the decompensated cirrhosis stage with ascites over one and two years is 60 and 45 %, respectively. While patients with compensated cirrhosis live much longer: 95 % of patients survive for one year and 90 % for two years [2–4].

Over the past few years, new approaches to the cirrhosis treatment have been widely studied, which can stabilize the course of the disease and provide reliable control over ascites. One promising area is long-term albumin replacement therapy. Moreover, until recently, indications for short-term albumin transfusions were acute kidney injury, spontaneous bacterial peritonitis, and large volume paracentesis [1]. At the same time, the use of albumin replacement therapy in a long time period also finds its place in clinical practice [5].

In a study performed by Italian scientists – ANSWER, it was shown that prolonged therapy with albumin at a dose of 40 g per week for 24 months improved the life quality of patients, contributed to better control of ascites, and increased life expectancy [6]. This treatment regimen is included in the European and Russian clinical guidelines [7, 8]. However, the high cost of such prolonged treatment creates prerequisites for further research and optimization of the albumin replacement therapy regimen.

In liver cirrhosis, not only does the amount of serum albumin decrease, due to the inhibition of the protein-synthetic function of the liver, but its structural and functional properties also change, which affect its ability to fully perform its functions [9, 10]. These data can be used to optimize the duration of albumin replacement therapy. However, to date,

it has not been studied whether albumin replacement therapy leads to the restoration or improvement of the characteristics of serum albumin, and whether it is possible to rely on these data in choosing a therapeutic strategy.

The aim of our work was to study the structural and functional characteristics of albumin in patients with decompensated cirrhosis and their relationship with ascites, and to identify a possible relationship between improvement in albumin characteristics and ascites regression.

Materials and methods

To solve this problem, patients with decompensated cirrhosis complicated by ascites ($n = 50$) were divided into two groups. The first group received standard medical therapy (“SMT”), depending on the disease etiology. The second group received standard therapy and additional replacement therapy with a 20 % human albumin solution at a dose of 200 mL per week for 3 months (“SMT + Albumin”). The third, control, group included 12 healthy participants to compare the indicators of the structure and functions of albumin.

The study was approved by the local ethics committee (No. 31–20 of 11.11.2020). Upon admission to the hospital, patients underwent a standard examination as part of the clinical guidelines for managing patients with cirrhosis. Examinations similar to the baseline were performed in all patients after 3 months of treatment. To assess the structural and functional state of serum albumin, spectroscopy was performed by the method of electron paramagnetic resonance (EPR). The measurements were performed on an ESR-Analysator MMS 01–08 analyzer (MedInnovation GmbH, Germany). A set of reagents for *in vitro* determination of the functionality of albumin in blood serum using the MMS-kit-SA01 spin probe (MedInnovation GmbH, Germany). EPR spectroscopy makes it possible to evaluate the structure of a protein molecule and detect changes in

the conformation of the molecule that occur under various conditions [11].

Structural and functional characteristics of albumin were evaluated according to the following reference values: native conformation (DR) was considered normal at a value above 1.2, binding efficiency (BE) – above 65 %, transport activity (RTQ) – above 60 %, and detoxification capacity (DTE) – above 50 %.

Statistical analysis was carried out using the StatTech v. 2.8.8 (Stattech LLC, Russia).

Results

Characteristics of patients included in the study

During the interpretation of the obtained data, the groups were comparable in terms of demographic characteristics ($p > 0.05$). Alcoholic cirrhosis was the leading cause of liver disease in 31 (62.0 %) cases, in 5 (10 %) cases it was viral hepatitis.

The “SMT + Albumin” group included 18 patients with class B cirrhosis (51.4 %) and 17 patients with class C (48.6 %). The “SMT” group included 7 (46.7 %) and 8 (53.3 %) patients, respectively. There were no significant differences between the groups ($p > 0.05$; Fisher’s exact test). There were also no statistically significant differences in the initial data of the main clinical and instrumental parameters of patients between the treatment groups ($p > 0.05$).

In the “SMT + Albumin” group, ascites stage I according to the IAC classification was observed in 12 patients (34.3 %), stage II – in 16 (45.7 %), and stage III – in 7 (20.0 %). In the “SMT” group: stage I – in 6 patients (40.0 %), stage II – in 5 (33.3 %), and stage III – in 4 (26.7 %). There were no significant baseline differences between the treatment groups ($p > 0.05$; Pearson’s Chi-square).

Interpretation of the data obtained showed that the initial structural and functional parameters of albumin in the formed groups were comparable ($p > 0.05$). In the “SMT + Albumin” group, the median DR was -2.08 , BE – 35.44 %, RTQ – 36.36 %, and DTE – 24.98 %. In the “SMT” group, the median DR was -2.13 , BE – 34.12 %, RTQ – 36.07 %, and DTE – 24.71 %.

Baseline values of total serum albumin concentration in the groups of patients also did not differ: the mean value of albumin was 31.84 ± 6.11 g/L in the “SMT + Albumin” group and 30.58 ± 7.61 g/L in the “SMT” group ($p > 0.05$; *t*-Student’s criterion).

When comparing albumin with a group of healthy volunteers, a significant and reliable decline in all structural and functional parameters was noted. Thus, the average value of the DR index in patients corresponded to a negative value of -2.09 , in the group of healthy individuals – 3.51; BE in the group of patients was significantly lower than in healthy individuals – 37.26 ± 16.55 % vs. 111.67 ± 21.73 %; RTQ – 38.40 ± 16.41 % vs. 79.98 ± 12.37 %;

DTE – 24.84 % vs. 98.19 % ($p < 0.001$). Thus, the study proved a significant and reliable decrease in the structural and functional activity of albumin in patients with decompensated liver cirrhosis compared to a group of healthy individuals.

As the ascites became more pronounced, the indicator of native conformation – DR, which characterizes the structural nativity of the albumin molecule, decreased. Median DR for ascites stage I (IAC) was -1.69 , stage II – -2.28 , stage III – -2.42 ($p < 0.05$; Kruskal – Wallis test). BE, RTQ, and DTE had no significant difference ($p > 0.05$). Thus, the work showed the relationship between violations of the functional usefulness of albumin and the severity of ascites. In particular, the DR index, which reflects the severity of albumin conformational albumin violations, decreased as ascites progressed.

The evaluation of treatment results after 3 months

Three patients withdrew from the study during the follow-up period. In the “SMT + Albumin” group, one liver transplant was performed and one case was fatal. There was one death in the “SMT” group. Forty-seven patients were available for further analysis. On the background of albumin replacement therapy in the “SMT + Albumin” group, the proportion of patients who improved from the decompensation stage to the compensated phase was 39.4 % ($n = 13$). At the same time, no compensation phenomena were observed in the “SMT” group (0 %; $p < 0.001$).

The average level of albumin in the “SMT + Albumin” group also increased significantly from 31.75 to 40.06 g/L ($p < 0.001$; paired Student *t*-test). A decrease in ESR was noted in both groups: in the “SMT + Albumin” group – from 32 to 19 mm/h ($p = 0.001$; Wilcoxon test), in the “SMT” group – from 32 to 28 mm/h ($p = 0.019$; Wilcoxon test). During the analysis of CRP in the “SMT + Albumin” group, there was a significant decrease – from 7 to 2.24 mg/L ($p < 0.001$; Wilcoxon test). Differences between groups in this indicator during treatment reached a statistically significant threshold ($p = 0.005$; Mann – Whitney *U*-test).

The analysis showed that in the “SMT + Albumin” group, complete regression of ascites was achieved in 48.4 % of cases ($p < 0.001$; Wilcoxon test), while in the “SMT” group, ascites was not detected only in 7.1 % of patients. Differences between groups during treatment were statistically significant ($p = 0.042$; Pearson’s Chi-square) (Fig.).

Thus, the work showed that the use of albumin substitution therapy with over three months of treatment resulted in a 48.4 % regression of the ascites, compared to 7 % in the “SMT” group. At the same time, there was an increase in the parameters of the structure and functions of serum albumin during transfusion therapy. Among patients with decompensated cirrhosis receiving albumin replacement

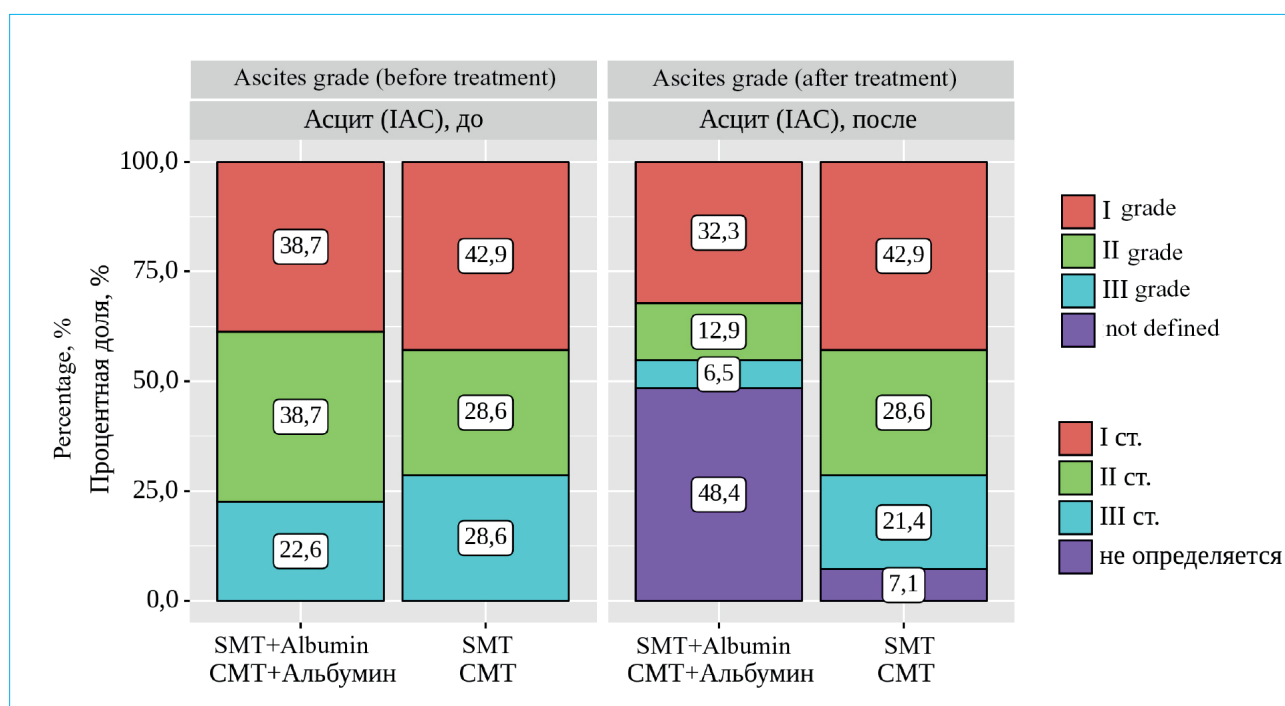


Figure. Initial severity of ascites before and after treatment in “SMT + Albumin” and “SMT” groups

Рисунок. Исходные показатели тяжести асцита до и после лечения в группах «СМТ + Альбумин» и «СМТ»

therapy, the proportion of patients with normal albumin structure increased from 0 to 42.4 % ($p < 0.05$). In the “SMT” group, the DR index retained its pathological phenotype in 100 % of patients. The binding capacity of albumin increased from 9.1 to 60.6 % ($p < 0.05$). In the “SMT” group, the BE index did not change significantly. The percentage of patients recovering normal albumin transport function increased from 18.2 to 63.6 % ($p < 0.05$); in the “SMT” group, it slightly decreased from 21.4 to 14.3 % ($p < 0.05$). The proportion of patients who achieved normal DTE values increased from 27.3 to 60.6 % ($p < 0.05$). While in the “SMT” group, this indicator practically did not change: 21.4 % vs. 28.6 % ($p > 0.05$).

Thus, after the use of albumin substitution therapy for three months, not only increase in the level of serum albumin has been observed, but also a recovery of its structure and functional activity.

To assess the effect of albumin levels and its structural and functional properties on the presence of ascitic syndrome during treatment, patients were divided into two groups – without ascites and with ascites of any severity. This made it possible to establish that the average value of serum albumin in the group of patients who achieved regression of ascites was 42.11 g/L, while with ascites albumin level remained at 33.96 g/l ($p < 0.001$).

The absence of ascites was accompanied by a higher native albumin conformation of 1.05. In patients who did not achieve remission of ascites this

parameter made -1.90 ($p < 0.001$). The binding capacity was also higher in patients without ascites (73.51 %) compared with the group of patients with ascites (39.57 %; $p < 0.003$). Indicators of transport activity (75.10 %) and detoxification ability (72.71 %) significantly exceeded those of patients with ascites – 40.23 % and 29.83 % ($p < 0.001$ and $p = 0.014$), respectively.

Additionally, we found that among patients who achieved complete regression of ascites after 3 months of treatment, the serum albumin level was 42.11 ± 7.04 , DR – 1.05, BE – 73.51 %, RTQ – 75.10 %, DTE – 72.71 %. The data obtained can serve as a guideline for stopping albumin transfusions.

Conclusions and discussion

The study revealed a significant deviation from the normal parameters of the structure and functional activity of albumin in patients with decompensated cirrhosis and ascites. Alteration of the structural and functional properties of albumin is observed in ascites, and the regression of ascites is accompanied by the restoration of the functional and structural usefulness of albumin during the albumin replacement therapy. Since conformational changes of the molecule (DR) progressed as the severity of ascites worsened, the data obtained may indicate a possible relationship between the development of ascites in patients with cirrhosis and structural albumin impairment.

Additionally, the work showed that among patients who achieved complete regression of ascites after 3 months of transfusion therapy, the serum albumin level was 42.11 ± 7.04 , DR — 1.05, BE — 73.51 %, RTQ — 75,10 %, DTE — 72.71 %. The data obtained can serve as a guideline for stopping

albumin transfusions. At the same time, our work is unique; there are no similar studies in world literature. Perhaps further development of this field will provide more detailed information and serve as a prerequisite for the creation of a personalized scheme of albumin substitution therapy.

References / Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
2. Ginés P., Quintero E., Arroyo V., Terés J., Bruguera M., Rimola A., et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7(1):122–8. DOI: 10.1002/hep.1840070124
3. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications. *Clin Mol Hepatol*. 2018;24(3):230–77. DOI: 10.3350/cmh.2018.1005
4. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: A systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006;44(1):217–31. DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013
5. Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
6. Caraceni P., Riggio O., Angeli P., Alessandria C., Neri S., Foschi F.G., et al. Long-term albumin administration in decompensated cirrhosis (ANSWER): An open-label randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10138):2417–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30840-7
7. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В., и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56-102. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102 [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56-102. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
8. de Franchis R., Bosch J., Garcia-Tsao G., Reiberger T., Ripoll C.; Baveno VII Faculty. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol*. 2022;76(4):959–74. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.12.022
9. Domenicali M., Baldassarre M., Giannone F.A., Naldi M., Mastroberto M., Biselli M., et al. Posttranscriptional changes of serum albumin: Clinical and prognostic significance in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2014;60(6):1851–60. DOI: 10.1002/hep.27322
10. Baldassarre M., Naldi M., Zaccherini G., Bartoletti M., Antognoli A., Laggetta M., et al. Determination of effective albumin in patients with decompensated cirrhosis: Clinical and prognostic implications. *Hepatology*. 2021;74(4):2058–73. DOI: 10.1002/hep.31798
11. Kazmierczak S.C., Gurachevsky A., Matthes G., Muravsky V. Electron spin resonance spectroscopy of serum albumin: A novel new test for cancer diagnosis and monitoring. *Clin Chem*. 2006;52(11):2129–34. DOI: 10.1373/clinchem.2006.073148

Information about the authors

Anastasia A. Turkina* — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: turkina_a_a@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Сведения об авторах

Туркина Анастасия Андреевна* — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: turkina_a_a@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9991-3691>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: maevskaya_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

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

Submitted: 24.03.2023 Accepted: 05.06.2023 Published: 30.06.2023
Поступила: 24.03.2023 Принята: 05.06.2023 Опубликовано: 30.06.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита

И.Н. Григорьева^{1,*}, О.В. Ефимова¹, Н.Л. Тов², Т.С. Суворова², Д.Л. Непомнящих²

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

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

Цель исследования: оценить метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни (КЖ) у пациентов с раком поджелудочной железы (РПЖ) и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита.

Материалы и методы. В рамках наблюдательного многоцентрового клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования обследовано 45 пациентов с РПЖ (1-я группа) и 141 пациент с острым панкреатитом или обострением хронического панкреатита (2-я группа). Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов и оценка факторов риска (липидный профиль, глюкоза плазмы крови, наличие ожирения, артериальной гипертензии) проведено в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенты однократно заполняли опросник SF-36 для оценки КЖ при поступлении до лечения.

Результаты. В 1-й группе показатели общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови ($3,7 \pm 0,2$; $2,2 \pm 0,2$ и $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л) были ниже, чем во 2-й группе ($5,1 \pm 0,1$; $3,1 \pm 0,1$ и $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,05$). Артериальная гипертензия чаще встречалась в 1-й группе (55,6%), чем во 2-й группе (34,8%; $p = 0,013$). Наличие артериальной гипертензии повышает шанс наличия РПЖ в 2,7 раза ($p < 0,05$). Показатели индекса массы тела, в том числе частота ожирения, триглицеридов и глюкозы плазмы крови натощак не различались между группами. Логистический регрессионный анализ выявил прямую связь с РПЖ гипохолестеринемии ЛВП (Exp B = 4,976; $p < 0,001$) и артериальной гипертензии (Exp B = 2,742; $p = 0,027$) и обратную связь — гиперхолестеринемии (Exp B = 0,204; $p = 0,002$). Шанс наличия РПЖ не был ассоциирован с возрастом, уровнем глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, ожирением. Показатели КЖ были выше в 1-й группе, чем во 2-й, по четырем шкалам SF-36: телесной боли ($68,1 \pm 5,1$ и $36,8 \pm 2,0$; $p < 0,001$), общего состояния здоровья ($51,1 \pm 2,5$ и $38,0 \pm 1,7$ балла; $p < 0,001$), социального функционирования ($74,7 \pm 3,0$ и $64,5 \pm 2,2$ балла; $p = 0,007$), ролевого эмоционального функционирования ($28,2 \pm 5,2$ и $12,5 \pm 3,1$ балла; $p = 0,007$) и по общему домену «физический компонент здоровья» ($40,2 \pm 1,0$ и $33,6 \pm 0,8$ балла; $p < 0,001$). У пациентов в 1-й группе с гипохолестеринемией ЛВП по сравнению с ее отсутствием показатели ролевого эмоционального функционирования ($22,2 \pm 5,1$ и $51,9 \pm 13,7$ балла; $p = 0,020$) были ниже, с артериальной гипертензией по сравнению с ее отсутствием — ролевое физическое функционирование ($5,0 \pm 4,0$ и $25,5 \pm 7,5$ балла; $p = 0,036$) и ролевое эмоциональное функционирование ($16,0 \pm 5,1$ и $43,3 \pm 8,8$ балла; $p = 0,007$) были ниже.

Выводы. У пациентов с РПЖ чаще встречалась артериальная гипертензия и были ниже уровни ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП, чем у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. Шанс наличия РПЖ прямо ассоциирован с гипохолестеринемией ЛВП, с артериальной гипертензией, обратно — с гиперхолестеринемией и не связан с возрастом, глюкозой плазмы натощак ≥ 7 ммоль/л или с ожирением. У пациентов с РПЖ показатели КЖ были выше по четырем шкалам SF-36 и по общему домену «физический компонент здоровья», чем в группе с острым или обострением хронического панкреатита. У пациентов с РПЖ метаболические факторы значительно ухудшали самооценку КЖ по ролевому функционированию, у пациентов с острым обострением хронического панкреатита такой ассоциации не было.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, липиды крови, глюкоза крови, артериальная гипертензия, качество жизни

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» № АААА-А17-117112850280-2.

Для цитирования: Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Тов Н.Л., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):49–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>

Metabolic Risk Factors and Their Impact on Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer, Acute or Exacerbated Chronic Pancreatitis

Irina N. Grigor'eva^{1,*}, Olga V. Efimova¹, Nikita L. Tov², Tatyana S. Suvorova², David L. Nepomnyashchikh²

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Scientific Center “Institute of Cytology and Genetics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: to evaluate metabolic risk factors and their impact on quality of life in patients with pancreatic cancer (PC) and in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis.

Materials and methods. Forty-five patients with PC (group 1) and 141 patients with acute pancreatitis or exacerbated chronic pancreatitis (group 2) in an observational multicenter clinical cross-sectional uncontrolled study were examined. Clinical, laboratory and instrumental examination of patients and assessment of risk factors (lipid profile, blood plasma glucose, obesity, arterial hypertension) were carried out in accordance with clinical recommendations. Patients completed the SF-36 questionnaire once to assess quality of life at hospital admission before treatment.

Results. In group 1, indicators of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in blood serum (3.7 ± 0.2 ; 2.2 ± 0.2 and 0.8 ± 0.1 mmol/L) were lower than in group 2 (5.1 ± 0.1 ; 3.1 ± 0.1 and 1.2 ± 0.1 mmol/L; $p < 0.05$). Arterial hypertension was more common in group 1 (55.6 %) than in group 2 (34.8 %; $p = 0.013$). The presence of arterial hypertension increases the chance of having PC by 2.7 times ($p < 0.05$). Body mass index parameters, including obesity, as well as parameters of triglycerides, and fasting plasma glucose, did not differ between the groups. Logistic regression analysis revealed a direct relationship with PC HDL hypocholesterolemia (Exp B = 4.976; $p < 0.001$) and arterial hypertension (Exp B = 2.742; $p = 0.027$) and an inverse relationship — with hypercholesterolemia (Exp B = 0.204; $p = 0.002$). The chance of having PC was not associated with age, fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L, obesity. Quality of life indicators were higher in group 1 than in group 2 on four SF-36 scales: bodily pain (68.1 ± 5.1 and 36.8 ± 2.0 ; $p < 0.001$), general health (51.1 ± 2.5 and 38.0 ± 1.7 points; $p < 0.001$), social functioning (74.7 ± 3.0 and 64.5 ± 2.2 points; $p = 0.007$), role emotional functioning (28.2 ± 5.2 and 12.5 ± 3.1 points; $p = 0.007$) and in the general domain “physical component of health” (40.2 ± 1.0 and 33.6 ± 0.8 points; $p < 0.001$). In group 1 with HDL hypocholesterolemia compared with its absence, the indicators of role emotional functioning (22.2 ± 5.1 and 51.9 ± 13.7 points; $p = 0.020$) were lower, with arterial hypertension compared with its absence — role physical functioning (5.0 ± 4.0 and 25.5 ± 7.5 points; $p = 0.036$) and role emotional functioning (16.0 ± 5.1 and 43.3 ± 8.8 points; $p = 0.007$) were lower.

Conclusions. In patients with PC arterial hypertension was more common and the levels of total cholesterol, LDL-C and HDL-C were lower than in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis. The chance of having PC is directly associated with HDL hypocholesterolemia, with arterial hypertension, inversely — with hypercholesterolemia, and is not associated with age, fasting plasma glucose ≥ 7 mmol/L, or obesity. In patients with PC, quality of life indicators were higher on four SF-36 scales and on the general domain “physical component of health” than in the group with acute or exacerbated chronic pancreatitis. In patients with PC metabolic factors significantly worsened self-assessment of quality of life in terms of role functioning; in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis there was no such association.

Keywords: pancreatic cancer, acute pancreatitis, exacerbated chronic pancreatitis, serum lipids, plasma glucose, arterial hypertension, quality of life

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

Funding: the work was carried out under the State Assignment in the budgetary theme “Epidemiological monitoring of the population’s health and the study of molecular genetics and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment” No. АААА-А17-117112850280-2.

For citation: Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Tov N.L., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Metabolic Risk Factors and Their Impact on Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer, Acute or Exacerbated Chronic Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):49–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>

Введение

Заболелаемость и число смертей, вызванных опухолями поджелудочной железы (ПЖ), постепенно возрастают и, несмотря на достижения в выявлении и лечении рака поджелудочной железы (РПЖ), только около 4 % пациентов проживут 5 лет после установления диагноза [1]. К метаболическим факторам риска РПЖ относят потребление алкоголя, табакокурение, нерациональное питание, высокий индекс массы тела, сахарный диабет, дислипидемию и др. [2]. В систематическом обзоре (анализ 88 независимых исследований) общий итоговый показатель относительного риска РПЖ среди пациентов с сахарным диабетом составил 1,97 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,78–2,18) [1]. К гипотетическим механизмам ассоциации сахарного диабета и РПЖ относятся гипергликемия, хроническое воспаление, гиперинсулинемия (инсулин способствует не только росту клеток, но и пролиферации кровеносных сосудов в ПЖ), инсулинорезистентность, повышение уровней циркулирующих инсулиноподобных факторов роста [1]. Метаанализ 23 проспективных исследований, включавший 9504 случая, выявил связь РПЖ с индексом массы тела: повышение индекса массы тела на 5 Ед. увеличивало риск РПЖ в 1,10 раза; увеличение окружности талии на 10 см – в 1,11 раза; прирост соотношения «объем талии/объем бедер» на 0,1 Ед. – в 1,19 раза [3]. Отмечена не только негативная ассоциация высокого индекса массы тела с риском развития РПЖ, но и выявлена связь между повышением смертности от РПЖ и избыточной массой тела и ожирением: увеличение индекса массы тела на 1 кг/м² повышает риск смертности от РПЖ на 10 % [4].

Признанными метаболическими факторами риска острого панкреатита считают ожирение, дислипидемию, сахарный диабет [5–12]. В нескольких метаанализах показано, что ожирение, как один из наиболее важных негативных прогностических факторов острого панкреатита увеличивает риск развития, коррелирует с тяжестью, развитием локальных и системных осложнений заболевания [5–7]. В метаанализе D. Dobszai et al. (2019) показано, что при наличии повышенного индекса массы тела > 25 кг/м² по сравнению с нормальным индексом массы тела риск развития тяжелого острого панкреатита повышается в три раза (отношение шансов (ОШ) = 2,87; 95% ДИ: 1,90–4,35; $p < 0,011$) [7]. В исследованиях роли дислипидемии в развитии острого панкреатита [8–11] определена обратная связь уровней аполипопротеина А-I и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП) с неблагоприятными клиническими исходами острого панкреатита [8]; в другом исследовании показано, что как низкие (< 90 мг/дл), так и высокие (> 150 мг/дл) уровни ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), низкие уровни ХС ЛВП (< 30 мг/дл) независимо связаны с повышенным

риском развития тяжелого острого панкреатита, но не связаны высокие (> 150 мг/дл) уровни триглицеридов сыворотки крови [9]. Риск развития острого панкреатита увеличивается при уровне триглицеридов более 10 ммоль/л [10], однако другими авторами показано, что острый панкреатит может возникать и при уровне триглицеридов 177 мг/дл [11]. Сахарный диабет 2-го типа как общепризнанный фактор риска развития острого панкреатита ассоциирован с повышением частоты его осложнений (ОШ = 1,553; 95% ДИ: 1,266–1,904; $p < 0,001$) и смертности [12].

Дислипидемия и сахарный диабет также рассматриваются в качестве метаболических факторов риска и для хронического панкреатита. Гиперлипидемия и гипертриглицеридемия являются этиологическими факторами хронического панкреатита согласно классификациям В.Т. Ивашкина и соавт. (1990), TIGAR-O (1994) и M-ANNHEIM (2007), однако роль нарушений липидного обмена в развитии отдельных этиологических форм (алкогольной, билиарной) хронического панкреатита остается малоизученной [13]. Распространенность сахарного диабета у пациентов с хроническим панкреатитом (около 30–40 %) увеличивается при наличии других факторов: злоупотребление алкоголем, длительный анамнез хронического панкреатита, операции на ПЖ [14]. Развитие сахарного диабета на фоне хронического панкреатита («панкреатогенный сахарный диабет») неблагоприятно сказывается на течении основного заболевания: увеличивается частота обострений, длительность рецидивов, число дней нетрудоспособности.

В последние годы отмечается значительный рост интереса к изучению качества жизни (КЖ) при различных заболеваниях, которое является интегральной характеристикой физического, психического, эмоционального и социального функционирования пациента, основанной на его субъективном восприятии. В гастроэнтерологии наиболее распространенными опросниками для оценки КЖ являются специфический опросник GSRS (Gastrointestinal Symptom Rating Scale – шкала оценки желудочно-кишечных симптомов) и неспецифический опросник SF-36 (Short Form-36; Medical Outcomes Study Short Form-36 Health Survey) [15]. Кроме этого, активно разрабатываются специальные опросники; например Европейская организация исследования и лечения рака разработала специальный опросник (1999), предназначенный для оценки КЖ пациентов РПЖ (QLQ PAN 26) [16]. Однако опросник SF-36 имеет ряд преимуществ: оценка КЖ при любых заболеваниях, комплексный подход в определении не только физических, но и социальных и психологических нарушений. Как наиболее распространенный в мире этот опросник обеспечивает возможность сравнения показателей КЖ пациентов в широком диапазоне задач, как в популяционных, так и в клинических исследованиях.

К факторам риска, влияющим на КЖ у пациентов с острым панкреатитом, относят тяжесть заболевания, объем поражения ПЖ и соответствующих оперативных вмешательств, срок после перенесенного острого деструктивного панкреатита, наличие рецидивов заболевания [17]. К факторам, влияющим на КЖ при хроническом панкреатите, относят обязательное соблюдение диеты, необходимость постоянного приема лекарственных препаратов, рецидивы болевого синдрома, тревогу и депрессию, наличие угрозы осложнений, а при их развитии — снижение способности пациента к повседневной деятельности, финансовые затраты на лечение [18].

Настоящая работа посвящена оценке КЖ у пациентов с РПЖ, острым панкреатитом и обострением хронического панкреатита с сопутствующими метаболическими факторами и без них, что позволит расширить наше понимание вклада этих факторов в КЖ пациентов с заболеваниями ПЖ.

Цель: оценить метаболические факторы риска и их влияние на КЖ у пациентов с РПЖ и у пациентов с острым или с обострением хронического панкреатита.

Материалы и методы

В наблюдательное кросс-секционное неконтролируемое исследование включены 186 пациентов с заболеваниями ПЖ: 1-я группа — 45 пациентов с РПЖ, 2-я группа — 141 больной с острым панкреатитом или с обострением хронического панкреатита в качестве группы сравнения (группы пациентов с воспалительными заболеваниями поджелудочной железы). Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов для верификации диагноза и оценка факторов риска (липидный профиль, глюкоза крови, наличие ожирения, артериальной гипертензии) проведены в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенты однократно заполняли опросник SF-36 для оценки КЖ при поступлении в стационар, до лечения. Русскоязычная версия опросника SF-36 была валидирована нами ранее.

Этическая экспертиза

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (протокол № 38 от 23.09.2014 г.), государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 7» (№ 1 от 31.03.2014 г.), государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской

области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (№ 1 от 29.01.2014 г.). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании, о возможном использовании их данных в научных целях и подписывал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных.

Критерии включения в исследование: наличие РПЖ или острого панкреатита или обострения хронического панкреатита, возраст 25–70 лет. К допустимым сопутствующим заболеваниям относились: неэрозивная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки вне обострения, неатрофический гастрит, состояние после холецистэктомии, функциональное расстройство сфинктера Одди при обострении хронического панкреатита, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия (АГ). Критерии исключения из исследования: возраст моложе 25 и старше 70 лет, тяжелая сопутствующая патология. Исследование проведено с 2014 по 2019 г.

Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования ПЖ. Диагноз «острый панкреатит» был установлен согласно клиническим рекомендациям Российского общества хирургов (2020). Диагноз «хронический панкреатит» был установлен на основании рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации [13]. Диагноз «рак поджелудочной железы» подозревали на основании данных инструментальных методов исследования, верифицировали патолого-анатомическим исследованием удаленного опухолевого препарата поджелудочной железы (в том числе с применением иммуногистохимических методов).

Глюкоза плазмы, общий ХС, ХС ЛВП, триглицериды сыворотки крови определяли по стандартным методикам; ХС ЛНП, ХС очень низкой плотности (ЛОНП) рассчитаны по стандартным формулам. Гиперхолестеринемией считали уровень общего ХС сыворотки крови $> 5,0$ и/или уровень ХС ЛНП сыворотки крови $> 3,0$ ммоль/л; гипертриглицеридемией — уровень триглицеридов натощак $> 1,7$ ммоль/л; гиперлипидемией — уровень общего ХС $> 5,0$ и/или уровень ХС ЛНП $> 3,0$ ммоль/л и/или уровень триглицеридов натощак $> 1,7$ ммоль/л; дислипидемией — гиперлипидемию и/или гипохолестеринемию ЛВП [19]. В зависимости от уровня глюкозы плазмы натощак пациенты 1-й и 2-й групп были разделены на три подгруппы: глюкоза плазмы натощак $< 6,1$ ммоль/л; глюкоза плазмы натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л; глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л. Согласно значениям индекса массы тела пациенты 1-й и 2-й групп были разделены на подгруппы: дефицитная (индекс массы тела $< 18,5$ кг/м²), нормальная (индекс массы тела — $18,5$ – $24,9$ кг/м²), избыточная

масса тела (индекс массы тела — 25,0–29,9 кг/м²), ожирение (индекс массы тела ≥ 30 кг/м²). АГ диагностировали при уровнях систолического артериального давления ≥ 140 мм рт. ст. или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт. ст. [20] и у лиц, имеющих нормальные значения артериального давления на фоне приема гипотензивных препаратов в течение последних двух недель до настоящего обследования.

Для оценки КЖ пациентов 1-й и 2-й групп использовали опросник SF-36, содержащий 36 вопросов, которые объединены в 8 шкал: физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, телесная боль, общее здоровье, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье; первые четыре шкалы характеризуют физический компонент здоровья, последние четыре — психический компонент здоровья. Показатели каждой шкалы оцениваются в баллах от 0 до 100; большие значения показателей шкал опросника SF-36 соответствуют более высокому уровню КЖ. По опроснику SF-36 КЖ у всех пациентов оценивали в течение предыдущих 4 недель перед обследованием [15].

В основную 1-ю группу пациентов РПЖ включен 41 больной аденокарциномой ПЖ и 4 пациента нейроэндокринным РПЖ ($n = 45$; средний возраст — $58,5 \pm 1,1$ года; 48,9 % мужчин и 51,1 % женщин; 57,8 % пациентов с I–II стадиями и 42,2 % пациентов с III–IV стадиями заболевания). Во 2-ю группу включены 44 (31,2 %) пациента с острым панкреатитом и 97 (68,8 %) пациентов с обострением хронического панкреатита ($n = 141$; средний возраст — $53,5 \pm 0,9$ года ($p < 0,05$ при сравнении

с пациентами РПЖ); 32,6 % мужчин и 67,4 % женщин; по этиологии: 24,1 % — алкогольный, 73,1 % — билиарный, 2,8 % — идиопатический панкреатит).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS (13.0). Для сравнительной оценки средних значений количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA; результаты представлены как среднее арифметическое \pm ошибка среднего арифметического ($M \pm m$). Сравнение частот качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 . Стандартизацию средних значений количественных признаков осуществляли в множественном ковариационном анализе. Анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительный анализ показателей липидов сыворотки крови, глюкозы плазмы натощак, индекса массы тела между двумя группами пациентов проведен в множественном ковариационном анализе (табл. 1). Средние показатели ОХС были ниже в 1-й группе ($3,7 \pm 0,2$ ммоль/л), чем во 2-й группе ($5,1 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,001$). Средние уровни триглицеридов и ХС ЛОНП практически не различались между 1-й группой ($1,6 \pm 0,1$ и $0,7 \pm 0,1$ ммоль/л) и 2-й группой ($1,8 \pm 0,1$ и $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л; $p > 0,05$ в обоих случаях). Средние показатели ХС ЛВП сыворотки крови были ниже у пациентов 1-й группы ($0,8 \pm 0,1$ ммоль/л), чем

Таблица 1. Клинико-биохимические показатели у пациентов 1-й и 2-й групп ($M \pm m$)

Table 1. Clinical and biochemical parameters in patients of groups 1 and 2 ($M \pm m$)

Показатель Parameter	1-я группа Group 1 ($n = 45$)	2-я группа Group 2 ($n = 141$)	p
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	$25,9 \pm 0,7$	$25,6 \pm 0,5$	0,685
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/L	$6,7 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,2$	0,719
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	$3,7 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,1$	$< 0,001$
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	$1,6 \pm 0,1$	$1,8 \pm 0,1$	0,111
ХС липопротеинов высокой плотности, ммоль/л High density lipoprotein cholesterol, mmol/L	$0,8 \pm 0,1$	$1,2 \pm 0,1$	$< 0,001$
ХС липопротеинов очень низкой плотности, ммоль/л Very low density lipoprotein cholesterol, mmol/L	$0,7 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,1$	0,112
ХС липопротеинов низкой плотности, ммоль/л Low density lipoprotein cholesterol, mmol/L	$2,2 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,1$	$< 0,001$

Примечание: стандартизацию средних значений клинико-биохимических показателей по возрасту осуществляли с помощью обобщенных оценивающих уравнений (Generalized Estimating Equations) в модуле многомерной общей линейной модели (General Linear Model).

Note: standardization of average values of clinical and biochemical parameters by age was carried out using Generalized Estimating Equations in the module of the multidimensional general linear model (General Linear Model).

во 2-й группе ($1,2 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,001$). Средний уровень ХС ЛНП сыворотки крови был значительно ниже среди пациентов 1-й группы ($2,2 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,001$), чем во 2-й группе ($3,1 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,001$). Средний уровень глюкозы плазмы натощак практически не различался между 1-й группой ($6,7 \pm 0,1$ ммоль/л) и 2-й группой ($6,6 \pm 0,1$ ммоль/л; $p > 0,05$), как не различался средний уровень индекса массы тела ($25,9 \pm 0,7$ и $25,6 \pm 0,5$ кг/м² в 1-й и 2-й группах соответственно).

При многофакторном регрессионном анализе (табл. 2) с зависимыми переменными (наличие/отсутствие РПЖ) и независимыми переменными (возраст, индекс массы тела, общий ХС, триглицериды, ХС ЛВП сыворотки крови и глюкоза плазмы натощак) повышение ХС ЛВП сыворотки крови на 1 ммоль/л значительно снижало шанс

наличия РПЖ (Exp B = 0,024; 95 % ДИ: 0,005–0,126; $p < 0,001$).

Сравнительный анализ частоты метаболических факторов проведен с помощью критерия χ^2 (табл. 3). Частота ожирения практически не различалась между пациентами 1-й группы (20,0 %) и 2-й группы (21,3 %). Дефицитная, нормальная и избыточная массы тела встречались у 0,0; 44,4 и 35,6 % пациентов 1-й группы и у 5,7; 41,8 и 31,2 % пациентов 2-й группы соответственно ($p > 0,05$ во всех случаях). Однако частота ожирения в анамнезе (за год до настоящего обследования) у пациентов 1-й группы была в 2,5 раза выше, чем во 2-й группе: 55,6 и 22,0 % соответственно; $\chi^2 = 18,3$; $p < 0,001$.

У пациентов 1-й группы гиперхолестеринемия встречалась в 3,4 раза реже (15,6 и 53,2 %; $\chi^2 = 19,6$; $p < 0,001$), а гипохолестеринемия ЛВП, наоборот, — в 2,4 раза чаще (80,0 и 33,3 %;

Таблица 2. Ассоциации клинико-биохимических показателей с шансом наличия рака поджелудочной железы

Table 2. Associations of clinical and biochemical parameters with the chance of having pancreatic cancer

Показатели Indicator	Exp B	95% ДИ 95 % CI	p
Возраст Age	1,043	0,007–1,092	0,069
Глюкоза плазмы натощак Fasting plasma glucose	1,001	0,747–1,341	0,994
Общий ХС Total cholesterol	0,729	0,497–1,070	0,106
ХС липопротеинов высокой плотности High density lipoprotein cholesterol	0,024	0,005–0,126	0,024
Индекс массы тела Body mass index	1,050	0,959–1,151	< 001

Примечание: многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter). Exp B (экспонента B) отражает отношение рисков, показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу.

Note: multivariate analysis of relationships of the main features was carried out using logistic regression analysis (Enter method). Exp B (exponent B) reflects the risk ratio, shows how many times the risk of an outcome changes if the predictor value changes by one.

Таблица 3. Частота метаболических факторов риска у пациентов 1-й и 2-й групп, %

Table 3. Frequency of metabolic risk factors in patients of groups 1 and 2, %

Фактор риска Indicator	1-я группа Group 1 (n = 45)	2-я группа Group 2 (n = 141)	p
Ожирение Obesity	20,0	21,3	0,855
Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л Fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L	33,3	39,7	0,443
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	15,6	53,2	< 0,001
Гипертриглицеридемия Hypertriglyceridemia	35,6	46,8	0,186
Гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности High density lipoprotein hypocholesterolemia	80,0	33,3	< 0,001
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	55,6	34,8	0,013

Примечание: сравнение частот качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 .

Note: the comparison of the frequencies of qualitative features was carried out using the χ^2 test.

$\chi^2 = 30,1$; $p < 0,001$), чем во 2-й группе. Частота гипертриглицеридемии практически не различалась между двумя группами пациентов: 35,6 % — в 1-й группе и 46,8 % — во 2-й группе ($p > 0,05$). Глюкоза плазмы натощак $< 6,1$ ммоль/л (соответствует нормогликемии) встречалась менее чем у половины пациентов 1-й группы (48,9 %) и 2-й группы (47,5 %; $p > 0,05$). Частота глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л (соответствует преддиабету) не различалась в 1-й и во 2-й группах (17,8 и 12,8 %; $p > 0,05$). Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (соответствует сахарному диабету) встречалась у 33,3 % пациентов 1-й группы и у 39,7 % пациентов 2-й группы ($p > 0,05$). АГ чаще встречалась у пациентов 1-й группы (55,6 %), чем во 2-й группе (34,8 %; $\chi^2 = 6,2$; $p = 0,013$).

При многофакторном регрессионном анализе с зависимыми переменными (наличие/отсутствие РПЖ) и независимыми переменными (возраст, ожирение, глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, гиперхолестеринемия, гипохолестеринемия ЛВП, АГ) гипохолестеринемия ЛВП (Exp B = 4,976; 95 % ДИ: 2,040–12,134; $p < 0,001$) и АГ (Exp B = 2,742; 95 % ДИ: 1,124–6,689; $p = 0,027$) повышали, а гиперхолестеринемия (Exp B = 0,204; 95 % ДИ: 0,075–0,558; $p = 0,002$), напротив, снижала шанс наличия РПЖ (табл. 4). В нашем исследовании шанс наличия РПЖ не был ассоциирован с возрастом (Exp B = 1,040; 95 % ДИ: 0,996–1,087; $p = 0,077$), с глюкозой плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (Exp B = 0,740; 95 % ДИ: 0,313–1,746; $p = 0,491$), с ожирением (Exp B = 0,737; 95 % ДИ: 0,255–2,132; $p = 0,574$).

Сравнительный анализ показателей КЖ у пациентов 1-й и 2-й групп представлен в таблице 5. У пациентов 1-й группы по шкале телесной боли (низкие показатели по этой шкале свидетельствуют о том, что боль значительно ограничивает активность пациента) среднее количество баллов было выше в 1,9 раза ($68,1 \pm 5,1$ и $36,8 \pm 2,0$ балла; $p < 0,001$), чем во 2-й группе, что означает, что у пациентов с РПЖ телесная боль оказывала меньшее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, чем в группе сравнения. У пациентов 1-й группы отмечены более высокие средние показатели по шкале общего здоровья (оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; чем ниже балл по этой шкале, тем ниже оценка состояния здоровья), чем во 2-й группе: $51,1 \pm 2,5$ и $38,0 \pm 1,7$ балла; $p < 0,001$. Более высокие средние показатели социального функционирования (небольшие цифры свидетельствуют о значительном ограничении социальных контактов, снижении уровня общения в связи с ухудшением физического и эмоционального состояния) определены у пациентов 1-й группы по сравнению со 2-й группой: $74,7 \pm 3,0$ и $64,5 \pm 2,2$ балла ($p = 0,007$). Средние показатели ролевого эмоционального функционирования (малые показатели по этой шкале

интерпретируются как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния) были низкими в обеих группах, однако во 2-й группе ($12,5 \pm 3,1$ балла) эти показатели были в 2,3 раза ниже, чем в 1-й группе ($28,2 \pm 5,2$ балла; $p = 0,007$). Среднее количество баллов по шкале психического здоровья (небольшие показатели свидетельствуют о наличии депрессивных, тревожных переживаний, психическом неблагополучии) не различалось между пациентами 1-й группы ($55,7 \pm 1,3$ балла) и 2-й группы ($55,1 \pm 1,9$ балла; $p > 0,05$). Общий показатель «Физический компонент здоровья» был выше у пациентов 1-й группы ($40,2 \pm 1,0$ балла), чем во 2-й группе ($33,6 \pm 0,8$ балла; $p < 0,001$), общий показатель «Психологический компонент здоровья» практически не различался между 1-й и 2-й группами ($37,7 \pm 0,9$ и $35,4 \pm 0,7$ балла соответственно; $p > 0,05$).

У пациентов 1-й группы с гипохолестеринемией ЛВП отмечены более низкие показатели ролевого эмоционального функционирования, чем у пациентов 1-й группы без гипохолестеринемии ЛВП: $22,2 \pm 5,1$ и $51,9 \pm 13,7$ балла ($p = 0,020$). У пациентов 1-й группы с сопутствующей АГ отмечено ухудшение показателей по шкалам ролевого физического функционирования ($5,0 \pm 4,0$ и $25,5 \pm 7,5$ балла; $p = 0,036$) и ролевого эмоционального функционирования ($16,0 \pm 5,1$ и $43,3 \pm 8,8$ балла; $p = 0,007$) по сравнению с пациентами 1-й группы без АГ. У пациентов во 2-й группе средние показатели всех шкал КЖ практически не различались при наличии/отсутствии метаболических факторов (гипергликемии $\geq 7,0$ ммоль/л, ожирения, АГ, гиперхолестеринемии, гипохолестеринемии ЛВП); $p > 0,05$ во всех случаях.

Обсуждение

В нашем исследовании по результатам множественного ковариационного анализа у пациентов 1-й группы при сопоставлении со 2-й группой выявлены наиболее низкие показатели общего ХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП сыворотки крови; шанс наличия РПЖ был прямо ассоциирован с гипохолестеринемией ЛВП, обратно — с гиперхолестеринемией. По данным метаанализа (2015), ни в Европе, ни в Азии уровень общего ХС и триглицеридов сыворотки крови не был ассоциирован с РПЖ [21]. В работе G.C. Kabat et al. (2018) была выявлена обратная связь между сывороточным ХС ЛВП и РПЖ [22]. Наши результаты согласуются с имеющимися данными о значимой обратной связи между исходными уровнями сывороточного ХС ЛВП и частотой возникновения онкологических заболеваний: на каждые 10 мг/дл прироста ХС ЛВП приходится 36 % снижения риска развития рака (95 % ДИ: 24–47 %; $p < 0,001$), не зависящее от возраста, индекса массы тела, пола, табакокурения и наличия сахарного диабета [23].

Таблица 4. Ассоциации метаболических факторов с шансом наличия рака поджелудочной железы
Table 4. Associations of metabolic factors with the chance of having pancreatic cancer

Показатели Indicator	Exp B	95% ДИ 95 % CI	p
Возраст Age	1,040	0,996–1,087	0,077
Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л Fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L	0,740	0,313–1,746	0,491
Гиперхолестеринемия Hypercholesterolemia	0,204	0,075–0,558	0,002
Гипохолестеринемия ЛВП HDL hypocholesterolemia	4,976	2,040–12,134	< 0,001
Ожирение Obesity	0,737	0,255–2,132	0,574
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	2,742	1,124–6,689	< 0,001

Примечание: многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter). Exp B (экспонента B) отражает отношение рисков, показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу.

Note: multivariate analysis of relationships of the main features was carried out using logistic regression analysis (Enter method). Exp B (exponent B) reflects the risk ratio, shows how many times the risk of an outcome changes if the predictor value changes by one.

Таблица 5. Показатели качества жизни у пациентов раком поджелудочной железы и острым/хроническим панкреатитом, баллы

Table 5. Quality of life indicators in patients with pancreatic cancer and acute/chronic pancreatitis, points

Показатель Indicator	1-я группа Group 1 (n = 45)	2-я группа Group 2 (n = 141)	p
Физическое функционирование Physical functioning	61,0 \pm 3,5	52,7 \pm 2,8	0,084
Ролевое физическое функционирование Role physical functioning	12,8 \pm 4,2	8,6 \pm 2,6	0,385
Телесная боль Bodily pain	68,1 \pm 5,1	36,8 \pm 2,0	<0,001
Общее здоровье General health	51,1 \pm 2,5	38,0 \pm 1,7	<0,001
Жизненная активность Vitality	44,3 \pm 1,5	46,7 \pm 1,1	0,229
Социальное функционирование Social functioning	74,7 \pm 3,0	64,5 \pm 2,2	0,007
Ролевое эмоциональное функционирование Role emotional functioning	28,2 \pm 5,2	12,5 \pm 3,1	0,007
Психическое здоровье Mental health	55,1 \pm 1,9	55,7 \pm 1,3	0,772
Общий показатель «Физический компонент здоровья» Summary score “Physical component of health”	40,2 \pm 1,0	33,6 \pm 0,8	<0,001
Общий показатель «Психологический компонент здоровья» Summary score “Psychological component of health”	37,7 \pm 0,9	35,4 \pm 0,7	0,056

Примечание: оценка средних значений показатели качества жизни проводилась с помощью дисперсионного анализа ANOVA; результаты представлены как среднее арифметическое \pm ошибка среднего арифметического ($M \pm m$).

Note: the assessment of the average values of quality of life indicators was carried out using ANOVA analysis of variance; results are presented as mean \pm error of mean ($M \pm m$).

В многофакторном регрессионном анализе нами показано, что наличие АГ повышает шанс наличия РПЖ в 2,7 раза ($p < 0,05$). При обзоре литературы нами не обнаружено данных о влиянии АГ на риски РПЖ, однако имеются сведения о том, что АГ

является наиболее распространенной сопутствующей патологией у пациентов со злокачественными новообразованиями (37 %), но распространенность АГ перед химиотерапией сходна с таковой у населения в целом (29 %) [24]. Кроме этого, ранее

нами описано негативное влияние сопутствующей АГ на клинико-биохимические показатели у пациентов с острым или с обострением хронического панкреатита: в сравнении с отсутствием АГ при наличии сопутствующей АГ у пациентов с острым панкреатитом отмечены более высокие показатели глюкозы плазмы натощак, триглицеридов сыворотки крови, частоты гипертриглицеридемии, у пациентов хроническим панкреатитом — показателей глюкозы плазмы натощак, частоты ожирения [25].

В литературе имеются данные о негативном влиянии АГ на состояние ПЖ. Стимуляция ренин-ангиотензиновой системы ассоциирована с системным и локальным сужением кровеносных сосудов, и в частности сосудов ПЖ; ограничение кровотока ПЖ приводит к гипоперфузии и ишемии и как следствие к увеличению секреции оксида азота и активных форм кислорода, которые уменьшают продолжительность жизни ациноцитов и β -клеток, продуцирующих инсулин [26]. R. Liu et al. (2014) в экзокринной части ПЖ обнаружили местную островковую ангиотензин-генерирующую систему, которая играет важную роль в физиологической регуляции секреции инсулина [27]. Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) способен локально продуцировать ангиотензин-II. Гиперактивность АПФ приводит к каскаду событий, вовлеченных в развитие панкреатита, включая усиление воспалительной реакции и оксидативного стресса. АПФ2 расщепляет ангиотензин-II до ангиотензина-(1–7), который обладает многими эффектами (вазодилатирующим, антифибротическим, антитромботическим, повышающим чувствительность к инсулину), антагонистическими по отношению к ангиотензину-II [28]. Таким образом, АПФ2 может играть важную контррегулирующую роль для ренин-ангиотензиновой системы, защищая ткани от ангиотензин-II-опосредованного повреждения. Дисбаланс соотношения АПФ2/АПФ играет важную роль в патогенезе тяжелого острого панкреатита, при котором отношение экспрессии АПФ2 к экспрессии АПФ в ПЖ значительно снижено и соответствует тяжести заболевания [27].

Определение КЖ является дополнительным инструментом в клинике, имеющим структурную независимость доменов («Физический компонент здоровья» и «Психический компонент здоровья»), что улучшает надежность алгоритмов расчета суммарной и дискретной (по отдельным шкалам) оценки состояния здоровья с целью выявления, какой именно домен здоровья нуждается в коррекции.

При изучении КЖ в группе пациентов с РПЖ и в группе пациентов с острым панкреатитом или с обострением хронического панкреатита нами получены данные о низких показателях по шкале ролевого физического функционирования (показывает, в какой мере здоровье ограничивает жизнедеятельность), ролевого эмоционального функционирования в обеих группах, что свидетельствует о наличии ограничений в выполнении повседневной работы («человек

выполнил меньше работы, чем хотел»), ассоциированных с ухудшением физического и эмоционального состояния у пациентов с РПЖ и с острым панкреатитом или с обострением хронического панкреатита. Нами получены данные, что телесная боль у пациентов с РПЖ оказывает меньшее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, чем у пациентов с острым панкреатитом или с обострением хронического панкреатита, а общий показатель «Физический компонент здоровья» был значительно выше в группе пациентов с РПЖ, чем в группе пациентов с острым панкреатитом или с обострением хронического панкреатита, что может быть обусловлено «коварством» РПЖ и его несвоевременной диагностикой, что связано с особенностями клинической картины РПЖ (длительным скрытым течением без боли, поздней манифестацией заболевания, сходством с клиникой хронического панкреатита, малой информативностью общепринятых методов исследования на ранних стадиях заболевания) [29] и наличием топографо-анатомических особенностей, которые создают условия для быстрого отдаленного метастазирования уже на ранних стадиях рака, а также низкой чувствительностью к химиолучевой терапии [30].

R. Shisler et al. (2018) считают, что факторы, влияющие на КЖ, такие как боль, усталость, эмоциональное и социальное функционирование, должны обязательно контролироваться после диагностики рака [31]. Результаты исследования КЖ используют для принятия решения с точки зрения отбора вмешательств, применение которых приведет к улучшению всех аспектов КЖ, связанного со здоровьем. Например, боль является одним из основных факторов, снижающих КЖ. Но купирование боли не всегда приводит к улучшению КЖ по шкалам ролевого функционирования и психического здоровья [32]. Среди онкологических пациентов, удовлетворенных обезболивающими средствами, по сравнению с пациентами с неконтролируемой лекарством болью, КЖ было лучше по всем шкалам опросника SF-36, кроме ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования и психического здоровья [33]. У пациентов с РПЖ после нейролитической блокады чревного сплетения с целью анальгезии не улучшалось КЖ по шкалам ролевого эмоционального функционирования, общего здоровья [34]. Напротив, физические упражнения повышали КЖ по шкале ролевого физического функционирования у онкологических пациентов [35].

В группе пациентов с РПЖ наличие АГ и гипохолестеринемии ЛВП сопровождалось ухудшением показателей шкал ролевого функционирования, в группе пациентов с острым панкреатитом или с обострением хронического панкреатита не выявлено влияния метаболических факторов риска на показатели КЖ, что можно объяснить особенностями клинической картины этих заболеваний, когда малосимптомность РПЖ выводит

на первый план проявления других заболеваний, а при остром панкреатите или при обострении хронического панкреатита яркая клиническая картина более значительно влияет на оценку самочувствия, чем сопутствующие ожирение, дислипидемия, сахарный диабет, АГ. Факт негативной ассоциации гипохолестеринемии ЛВП и АГ с показателями КЖ позволяет предположить, что коррекция этих факторов может привести к улучшению КЖ у пациентов РПЖ.

Это исследование имеет некоторое ограничение. Поскольку в этом исследовании использовался поперечный дизайн, причинно-следственную связь между факторами риска и РПЖ, острым или хроническим панкреатитом следует трактовать с учетом этих обстоятельств. Нами был выполнен сплошной набор пациентов и стандартизованная оценка факторов риска и клинических данных, чтобы свести к минимуму «предвзятость наблюдателя», а также повысить обобщаемость результатов.

Несомненным преимуществом нашей работы является использование такого общего инструмента оценки КЖ, как опросник SF-36, который валидизирован, надежен и широко применяется во всем мире в течение последних 25 лет у пациентов с патологией ПЖ. Так, опросник SF-36 используют как эффективный метод оценки качества оказания медицинской помощи пациентам с РПЖ, помогающий в выборе типа лечения этих пациентов [36]. Нам представляется целесообразным использование комбинации инструментов, специфичных для симптомов, и глобальных инструментов КЖ для более полного отражения состояния и мнения пациентов. В частности, полученные данные о негативном влиянии АГ на показатели КЖ у пациентов с РПЖ свидетельствуют о целесообразности своевременного диагностирования и терапии АГ у них, а также коррекции других модифицируемых факторов риска.

В приказе Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. № 8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года»

упоминается «существенное снижение качества жизни... среди населения Российской Федерации» [37]. Опросник SF-36 является вполне пригодным инструментом для анализа экономической эффективности применения тех или иных мероприятий при оценке медицинских технологий, вмешательств или иных продуктов, направленных на улучшение здоровья с наименьшими материальными затратами. Российская Федерация располагает и в европейской, и в азиатской части материка, и доказано, что широко распространенный опросник SF-36 пригоден для европейского и для азиатского населения [16, 38], и он может быть использован как в клинической практике, так и в организации здравоохранения.

Выводы

1. Среди обследованных пациентов РПЖ показатели общего ХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП сыворотки крови были ниже, а АГ встречалась чаще, чем у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита; частота и выраженность других метаболических факторов не различались между группами.

2. Выявлена прямая связь шанса наличия РПЖ с гипохолестеринемией ЛВП и с АГ, обратная связь — с гиперхолестеринемией и отсутствие таковой связи — с возрастом, глюкозой плазмы натощак ≥ 7 ммоль/л или ожирением.

3. У пациентов с РПЖ отмечены более высокие показатели КЖ, чем у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита, по четырем шкалам из восьми и по общему домену «физический компонент здоровья» SF-36, но у пациентов с РПЖ с гипохолестеринемией ЛВП отмечены более низкие показатели КЖ по шкале ролевого эмоционального функционирования, у пациентов с РПЖ с АГ — более низкое КЖ по шкалам ролевого физического и эмоционального функционирования, а у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита такой ассоциации не было.

Литература / References

1. *Biadgo B., Abebe M.* Type 2 diabetes mellitus and its association with the risk of pancreatic carcinogenesis: A review. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(4):168–77. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.4.168
2. *Григорьева И.Н., Ефимова О.В.* Факторы риска панкреатита и рака поджелудочной железы. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):876–82. [Grigor'eva I.N., Efimova O.V.] Risk factors for pancreatitis and pancreatic cancer. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2021;93(8):876–82 (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200970
3. *Aune D., Greenwood D.C., Chan D.C.M., Vieira R., Vieira A.R., Navarro Rosenblatt D.A., et al.* Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: A systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012;23(4):843–52. DOI: 10.1093/annonc/mdr398
4. *Majumder K., Gupta A., Arora N., Singh P.P., Singh S.* Premorbid obesity and mortality in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):355–68. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.09.036
5. *Thandassery R.B., Appasani S., Yadav T.D., Dutta U., Indrajit A., Singh K., et al.* Implementation of the Asia-Pacific guidelines of obesity classification on the APACHE-O scoring system and its role in the prediction of outcomes of acute pancreatitis: A study from India. *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1316–21. DOI: 10.1007/s10620-013-3000-7
6. *Hansen S.E.J., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G.* Body mass index, triglycerides, and risk of acute pancreatitis: A population-based study of 118 000 in-

- dividuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):dgz059. DOI: 10.1210/clinem/dgz059
7. Dobszai D., Mátrai P., Gyöngyi Z., Csupor D., Bajor J., Erőss B., et al. Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(6):729–43. DOI: 10.3748/wjg.v25.i6.729
 8. Zhou C.L., Zhang C.H., Zhao X.Y., Chen S.H., Liang H.J., Hu C.L., et al. Early prediction of persistent organ failure by serum apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol in patients with acute pancreatitis. *Clin Chim Acta.* 2018;476:139–45. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.028
 9. Hong W., Zimmer V., Stock S., Zippi M., Omoshoro Jones J., Zhou M. Relationship between low-density lipoprotein cholesterol and severe acute pancreatitis (“the lipid paradox”). *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:981–9. DOI: 10.2147/TCRM.S159387
 10. Григорьева И.Н. Гипертриглицеридемический острый панкреатит: прогресс и проблемы. Атеросклероз. 2017;13(1):41–8. [Grigor'eva I.N. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis: Progress and problems. *Atherosclerosis.* 2017;13(1):41–8. (In Russ.)].
 11. Pedersen S.B., Langsted A.A., Nordestgaard B.G. Non-fasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(12):1834–42. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6875
 12. Mikó A., Farkas N., Garami A., Szabó I., Vincze A., Veres G., et al. Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 2018;47(8):917–23. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001122
 13. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):99–156. [Ivashkin V.T., Kriger A.G., Okhlobystin A.V., Anischenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseenko S.A., et al. Clinical guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society “REndO” on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):99–156 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
 14. Goodarzi M.O., Nagpal T., Greer P., Cui J., Chen Y-D., Guo X., et al. Genetic risk score in diabetes associated with chronic pancreatitis versus type 2 diabetes mellitus. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(7):e00057. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000057
 15. Ware J. Jr, Kosinski M., Keller S. SF-36 physical and mental health summary scales: User's manual. Boston (MA): The Health Institute, New England Medical Center, 1994.
 16. Fitzsimmons D., Johnson C.D., George S., Payne S., Sandberg A.A., Bassi C., et al. Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer.* 1999;35(6):939–41. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00047-7
 17. Джаджанидзе И.М., Куликов Л.К., Смирнов А.А., Привалов Ю.А., Сobotovich В.Ф. Качество жизни у пациентов после перенесенного острого деструктивного панкреатита. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2010;97(6):31–4. [Dzhajanidze I.M., Kulikov L.K., Smirnov A.A., Privalov Yu.A., Sobotovich V.F. Quality of life in patients after acute destructive pancreatitis. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2010;97(6):31–4 (In Russ.)].
 18. Белякова С.В., Белоусова Е.А. Качество жизни пациентов хроническим панкреатитом в Московской области. *Альманах клинической медицины.* 2015;40:64–71. [Belyakova S.V., Belousova E.A. Quality of life in patients with chronic pancreatitis in the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015;40:64–71 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-40-64-71
 19. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(5):3826. [2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(5):3826 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826
 20. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. 2020. [Russian Society of Cardiology. Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines. 2020 (In Russ.)]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
 21. Wang J., Wang W.J., Zhai L., Zhang D-F. Association of cholesterol with risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(12):3711–9. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3711
 22. Kabat G.C., Kim M.Y., Chlebowski R.T., Vitolins M.Z., Wassertheil-Smoller S., Rohan T.E. Serum lipids and risk of obesity-related cancers in postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2018;29(1):13–24. DOI: 10.1007/s10552-017-0991-y
 23. Jafri H., Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(25):2846–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.069
 24. Mouhayar E., Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Tex Heart Inst J.* 2011;38(3):263–5.
 25. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С., Тов Н.Л., Романова Т.И. Частота артериальной гипертензии, липиды и глюкоза крови у пациентов острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(6):3823. [Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Suvorova T.S., Tov N.L., Romanova T.I. Prevalence of hypertension, levels of lipids and blood glucose in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(6):3823 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3823
 26. Nowińska P., Kasacka I. Changes in the pancreas caused by different types of hypertension. *Acta Biochim Pol.* 2017;64(4):591–5. DOI: 10.18388/abp.2017_1504
 27. Liu R., Qi H., Wang J., Wang Y., Cui L., Wen Y., et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE and ACE2) imbalance correlates with the severity of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Exp Physiol.* 2014;99(4):651–63. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.074815
 28. Nehme A., Zouein F.Z., Zayeri Z.D., Zibara K. An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2019;6(2):14. DOI: 10.3390/jedd6020014
 29. Литвин А.А., Коренев С.В., Колокольцева Е.Н., Денисюк В.С. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы: биологические диагностические маркеры и факторы риска (обзор литературы). *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2019;1:15–9. [Litvin A.A., Korenev S.V., Kolokoltseva E.N., Denisjuk V.S. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer: Biological diagnostic markers and risk factors (literature review). *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2019;1:15–9 (In Russ.)].
 30. Жук Л.А., Тур Г.Е. Структура заболеваемости и смертности пациентов раком поджелудочной железы. *Сахаровские чтения 2019 года: экологические проблемы XXI века.* 2019:216–9. [Zhuk L.A., Tur G.E. Structure of morbidity and mortality of patients with pancreatic cancer. *Sakharovskie chteniya 2019 goda: ekologicheskie problemy XXI veka.* 2019:216–9 (In Russ.)].
 31. Shisler R., Sinnott J.A., Wang V., Hebert C., Salani R., Felix A.S. Life after endometrial cancer: A system-

- atic review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol.* 2018;148(2):403–13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.11.007
32. Busse J.W., Wang L., Kamaleldin M., Craigie S., Riva J.J., Montoya L., et al. Opioids for chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2018;320(23):2448–60. DOI: 10.1001/jama.2018.18472
33. Yang P., Sun L.Q., Qian L., Pang D., Ding Y. Quality of life in cancer patients with pain in Beijing. *Chin J Cancer Res.* 2012;24(1):60–6. DOI: 10.1007/s11670-012-0060-8
34. Molnár I., Hegyi G., Zsom L., Saahs C., Vagedes J., Kapócs G., et al. Celiac plexus block increases quality of life in patients with pancreatic cancer. *J Pain Res.* 2019;12:307–15. DOI: 10.2147/JPR.S186659
35. Robertson M.C., Lyons E.J., Song J., Cox-Martin M., Li Y., Green C.E., et al. Change in physical activity and quality of life in endometrial cancer survivors receiving a physical activity intervention. *Health Qual Life Outcomes.* 2019;17(1):91. DOI: 10.1186/s12955-019-1154-5
36. Miao Y. The effect of comfort care on postoperative quality of life, psychological status, and satisfaction of pancreatic cancer patients. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022;2022:9483762. DOI: 10.1155/2022/9483762
37. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. № 8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 15, 2020 No. 8 “On approval of the Strategy for the formation of a healthy lifestyle of the population, the prevention and control of non-communicable diseases for the period up to 2025” (In Russ.)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421912/>
38. Lam C.L., Tse E.Y., Gandek B., Fong D.Y. The SF-36 summary scales were valid, reliable, and equivalent in a Chinese population. *J Clin Epidemiol.* 2005;58(8):815–22. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.12.008

Сведения об авторах

Григорьева Ирина Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, профессор отдела образования Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики”» Сибирского отделения Российской академии наук.

Контактная информация: igrigorieva@ngs.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Ефимова Ольга Васильевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики”» Сибирского отделения Российской академии наук.

Контактная информация: kukisyak@mail.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>

Тов Никита Львович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nikita.tov@gmail.com;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.

Суворова Татьяна Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tatyana.suvorova13@yandex.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-2241>

Непомнящих Давид Львович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dln_nco@mail.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.

Information about the authors

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

Olga V. Efimova — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Laboratory of Gastroenterology, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: kukisyak@mail.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>

Nikita L. Tov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: nikita.tov@gmail.com;
630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.

Tatyana S. Suvorova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: tatyana.suvorova13@yandex.ru;
630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-2241>

David L. Nepomnyashchikh — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: dln_nco@mail.ru;
630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.

Поступила: 30.08.2022 Принята: 23.01.2023 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 30.08.2022 Accepted: 23.01.2023 Published: 30.06.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Metabolic Risk Factors and Their Impact on Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer, Acute or Exacerbated Chronic Pancreatitis

Irina N. Grigor'eva^{1,*}, Olga V. Efimova¹, Nikita L. Tov², Tatyana S. Suvorova², David L. Nepomnyashchikh²

¹ *Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Scientific Center “Institute of Cytology and Genetics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*

Aim: to evaluate metabolic risk factors and their impact on quality of life in patients with pancreatic cancer (PC) and in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis.

Materials and methods. Forty-five patients with PC (group 1) and 141 patients with acute pancreatitis or exacerbated chronic pancreatitis (group 2) in an observational multicenter clinical cross-sectional uncontrolled study were examined. Clinical, laboratory and instrumental examination of patients and assessment of risk factors (lipid profile, blood plasma glucose, obesity, arterial hypertension) were carried out in accordance with clinical recommendations. Patients completed the SF-36 questionnaire once to assess quality of life at hospital admission before treatment.

Results. In group 1, indicators of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in blood serum (3.7 ± 0.2 ; 2.2 ± 0.2 and 0.8 ± 0.1 mmol/L) were lower than in group 2 (5.1 ± 0.1 ; 3.1 ± 0.1 and 1.2 ± 0.1 mmol/L; $p < 0.05$). Arterial hypertension was more common in group 1 (55.6 %) than in group 2 (34.8 %; $p = 0.013$). The presence of arterial hypertension increases the chance of having PC by 2.7 times ($p < 0.05$). Body mass index parameters, including obesity, as well as parameters of triglycerides, and fasting plasma glucose, did not differ between the groups. Logistic regression analysis revealed a direct relationship with PC HDL hypocholesterolemia (Exp B = 4.976; $p < 0.001$) and arterial hypertension (Exp B = 2.742; $p = 0.027$) and an inverse relationship — with hypercholesterolemia (Exp B = 0.204; $p = 0.002$). The chance of having PC was not associated with age, fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L, obesity. Quality of life indicators were higher in group 1 than in group 2 on four SF-36 scales: bodily pain (68.1 ± 5.1 and 36.8 ± 2.0 ; $p < 0.001$), general health (51.1 ± 2.5 and 38.0 ± 1.7 points; $p < 0.001$), social functioning (74.7 ± 3.0 and 64.5 ± 2.2 points; $p = 0.007$), role emotional functioning (28.2 ± 5.2 and 12.5 ± 3.1 points; $p = 0.007$) and in the general domain “physical component of health” (40.2 ± 1.0 and 33.6 ± 0.8 points; $p < 0.001$). In group 1 with HDL hypocholesterolemia compared with its absence, the indicators of role emotional functioning (22.2 ± 5.1 and 51.9 ± 13.7 points; $p = 0.020$) were lower, with arterial hypertension compared with its absence — role physical functioning (5.0 ± 4.0 and 25.5 ± 7.5 points; $p = 0.036$) and role emotional functioning (16.0 ± 5.1 and 43.3 ± 8.8 points; $p = 0.007$) were lower.

Conclusions. In patients with PC arterial hypertension was more common and the levels of total cholesterol, LDL-C and HDL-C were lower than in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis. The chance of having PC is directly associated with HDL hypocholesterolemia, with arterial hypertension, inversely — with hypercholesterolemia, and is not associated with age, fasting plasma glucose ≥ 7 mmol/L, or obesity. In patients with PC, quality of life indicators were higher on four SF-36 scales and on the general domain “physical component of health” than in the group with acute or exacerbated chronic pancreatitis. In patients with PC metabolic factors significantly worsened self-assessment of quality of life in terms of role functioning; in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis there was no such association.

Keywords: pancreatic cancer, acute pancreatitis, exacerbated chronic pancreatitis, serum lipids, plasma glucose, arterial hypertension, quality of life

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

Funding: the work was carried out under the State Assignment in the budgetary theme “Epidemiological monitoring of the population’s health and the study of molecular genetics and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their diagnosis, prevention and treatment” No. AAAA-A17-117112850280-2.

For citation: Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Tov N.L., Suvorova T.S., Nepomnyashchikh D.L. Metabolic Risk Factors and Their Impact on Quality of Life in Patients with Pancreatic Cancer, Acute or Exacerbated Chronic Pancreatitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):49–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>

Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита

И.Н. Григорьева^{1,*}, О.В. Ефимова¹, Н.Л. Тов², Т.С. Суворова², Д.Л. Непомнящих²

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

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

Цель исследования: оценить метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни (КЖ) у пациентов с раком поджелудочной железы (РПЖ) и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита.

Материалы и методы. В рамках наблюдательного многоцентрового клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования обследовано 45 пациентов с РПЖ (1-я группа) и 141 пациент с острым панкреатитом или обострением хронического панкреатита (2-я группа). Клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов и оценка факторов риска (липидный профиль, глюкоза плазмы крови, наличие ожирения, артериальной гипертензии) проведено в соответствии с клиническими рекомендациями. Пациенты однократно заполняли опросник SF-36 для оценки КЖ при поступлении до лечения.

Результаты. В 1-й группе показатели общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови ($3,7 \pm 0,2$; $2,2 \pm 0,2$ и $0,8 \pm 0,1$ ммоль/л) были ниже, чем во 2-й группе ($5,1 \pm 0,1$; $3,1 \pm 0,1$ и $1,2 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,05$). Артериальная гипертензия чаще встречалась в 1-й группе (55,6 %), чем во 2-й группе (34,8 %; $p = 0,013$). Наличие артериальной гипертензии повышает шанс наличия РПЖ в 2,7 раза ($p < 0,05$). Показатели индекса массы тела, в том числе частота ожирения, триглицеридов и глюкозы плазмы крови натощак не различались между группами. Логистический регрессионный анализ выявил прямую связь с РПЖ гипохолестеринемии ЛВП (Exp B = 4,976; $p < 0,001$) и артериальной гипертензии (Exp B = 2,742; $p = 0,027$) и обратную связь — гиперхолестеринемии (Exp B = 0,204; $p = 0,002$). Шанс наличия РПЖ не был ассоциирован с возрастом, уровнем глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л, ожирением. Показатели КЖ были выше в 1-й группе, чем во 2-й, по четырем шкалам SF-36: телесной боли ($68,1 \pm 5,1$ и $36,8 \pm 2,0$; $p < 0,001$), общего состояния здоровья ($51,1 \pm 2,5$ и $38,0 \pm 1,7$ балла; $p < 0,001$), социального функционирования ($74,7 \pm 3,0$ и $64,5 \pm 2,2$ балла; $p = 0,007$), ролевого эмоционального функционирования ($28,2 \pm 5,2$ и $12,5 \pm 3,1$ балла; $p = 0,007$) и по общему домену «физический компонент здоровья» ($40,2 \pm 1,0$ и $33,6 \pm 0,8$ балла; $p < 0,001$). У пациентов в 1-й группе с гипохолестеринемией ЛВП по сравнению с ее отсутствием показатели ролевого эмоционального функционирования ($22,2 \pm 5,1$ и $51,9 \pm 13,7$ балла; $p = 0,020$) были ниже, с артериальной гипертензией по сравнению с ее отсутствием — ролевое физическое функционирование ($5,0 \pm 4,0$ и $25,5 \pm 7,5$ балла; $p = 0,036$) и ролевое эмоциональное функционирование ($16,0 \pm 5,1$ и $43,3 \pm 8,8$ балла; $p = 0,007$) были ниже.

Выводы. У пациентов с РПЖ чаще встречалась артериальная гипертензия и были ниже уровни ОХС, ХС ЛНП и ХС ЛВП, чем у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. Шанс наличия РПЖ прямо ассоциирован с гипохолестеринемией ЛВП, с артериальной гипертензией, обратно — с гиперхолестеринемией и не связан с возрастом, глюкозой плазмы натощак ≥ 7 ммоль/л или с ожирением. У пациентов с РПЖ показатели КЖ были выше по четырем шкалам SF-36 и по общему домену «физический компонент здоровья», чем в группе с острым или обострением хронического панкреатита. У пациентов с РПЖ метаболические факторы значительно ухудшали самооценку КЖ по ролевому функционированию, у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита такой ассоциации не было.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, острый панкреатит, обострение хронического панкреатита, липиды крови, глюкоза крови, артериальная гипертензия, качество жизни

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» № АААА-А17-117112850280-2.

Для цитирования: Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Тов Н.Л., Суворова Т.С., Непомнящих Д.Л. Метаболические факторы риска и их влияние на качество жизни у пациентов с раком поджелудочной железы и у пациентов с острым или обострением хронического панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):49–60. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-49-60>

Introduction

The incidence and number of deaths caused by tumors of the pancreas is gradually increasing and despite advances in the detection and treatment of pancreatic cancer (PC) only about 4 % of patients survive 5 years after diagnosis [1]. Metabolic risk factors for PC include alcohol, smoking, diet, high body mass index, diabetes mellitus, dyslipidemia, etc. [2]. In a systematic review (analysis of 88 independent studies), the overall summary relative risk of PC among patients with diabetes mellitus was 1.97 (95 % confidence interval (CI): 1.78–2.18) [1]. Hypothetical mechanisms of the association between diabetes mellitus and PC include hyperglycemia, chronic inflammation, hyperinsulinemia (insulin promotes not only cell growth, but also the proliferation of blood vessels in the pancreas), insulin resistance, and increased levels of circulating insulin-like growth factors [1]. A meta-analysis of 23 prospective studies, including 9504 cases, found an association between body mass index and PC: an increase in body mass index by 5 units increased the risk of PC by 1.10 times; increase in waist circumference by 10 cm – 1.11 times; an increase in “waist/hips” ratio by 0.1 units – 1.19 times [3]. Not only a negative association of a high body mass index with the risk of developing PC was noted, but a relationship was also found between an increase in mortality from PC and overweight and obesity; an increase in body mass index by 1 kg/m² increases the risk of mortality from PC by 10 % [4].

Recognized metabolic risk factors for acute pancreatitis are obesity, dyslipidemia, and diabetes mellitus [5–12]. Several meta-analyses have shown that obesity, as one of the most important negative prognostic factors of acute pancreatitis, increases the risk of development, correlates with the severity, development of local and systemic complications of the disease [5–7]. In a meta-analysis by D. Dobszai et al. (2019) showed that in the presence of an increased body mass index > 25 kg/m² compared with a normal body mass index, the risk of developing severe acute pancreatitis increases three times (odds ratio (OR) = 2.87; 95 % CI: 1.90–4.35; *p* < 0.011) [7]. In studies of the role of dyslipidemia in the development of acute pancreatitis [8–11], serum levels of apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol were negatively correlated with poor clinical outcomes of acute pancreatitis [8]; another study showed that both low (< 90 mg/dL) and high (> 150 mg/dL) levels of low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, low levels of HDL (< 30 mg/dL) were independently associated with increased risk of developing severe acute pancreatitis, but not associated with high (> 150 mg/dL) serum triglyceride levels [9]. The risk of developing acute pancreatitis increases with a triglyceride level of more than 10 mmol/L [10], however, other authors have shown that acute pancreatitis can also occur at

a triglyceride level of 177 mg/dL [11]. Type 2 diabetes mellitus, as a generally recognized risk factor for the development of acute pancreatitis, is associated with an increased incidence of its complications (OR = 1.553; 95 % CI: 1.266–1.904; *p* < 0.001) and mortality [12].

Dyslipidemia and diabetes mellitus are also considered as metabolic risk factors for chronic pancreatitis. Hyperlipidemia and hypertriglyceridemia are etiological factors of chronic pancreatitis according to the classifications of V.T. Ivashkin et al. (1990), TIGAR-O (1994) and M-ANNHEIM (2007), however, the role of lipid metabolism disorders in the development of certain etiological forms (alcoholic, biliary) of chronic pancreatitis remains poorly understood [13]. The prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis – about 30–40 % – increases in the presence of other factors: alcohol abuse, a long history of chronic pancreatitis, pancreatic surgery [14]. The development of diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis (“pancreatogenic” or “pancreatogenous” diabetes mellitus) is associated with negative clinical outcomes in the course of the chronic pancreatitis: the frequency of exacerbations, the duration of relapses, and the number of days of disability increase.

In recent years, there has been a significant increase in interest in the study of quality of life (QoL), which is an integral characteristic of the physical, mental, emotional and social functioning of the patient, based on his subjective perception in various diseases. In gastroenterology, the most common questionnaires for assessing QoL are the specific GSRS questionnaire (Gastrointestinal Symptom Rating Scale) and the nonspecific SF-36 questionnaire (Short Form-36; Medical Outcomes Study Short Form-36 Health Survey) [15]. In addition, special questionnaires are being actively developed, for example, the European Organization for Research and Treatment of Cancer developed a special questionnaire (1999) designed to assess the QoL of patients with PC (QLQ PAN 26) [16]. However, the SF-36 questionnaire has a number of advantages – assessment of QoL in any disease, an integrated approach in determining not only physical, but also social and psychological disorders. As the most widely used questionnaire in the world, this questionnaire provides an opportunity to compare patients’ QoL indicators in a wide range of tasks, both in population and clinical studies.

The risk factors affecting the QoL in patients with acute pancreatitis include the severity of the disease, the amount of damage to the pancreas and the according surgery, the period after acute destructive pancreatitis, and the presence of relapses of the disease [17]. Factors affecting QoL in chronic pancreatitis include obligatory diet, the need for constant medication, recurrence of pain, anxiety and depression, the presence of a threat of complications, and with their development – a decrease in the

patient's ability to daily activities, financial costs of treatment [18].

This work is devoted to the assessment of QoL in patients with PC, acute pancreatitis and exacerbated chronic pancreatitis with and without concomitant metabolic factors, which will expand our understanding of the contribution of these factors to the QoL of patients with pancreatic diseases.

Aim of the study: to evaluate metabolic risk factors and their impact on QoL in patients with PC and in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis.

Materials and methods

The observational multicenter clinical cross-sectional uncontrolled study included 186 patients with pancreatic diseases: group 1 – 45 patients with PC, group 2 – 141 patients with acute pancreatitis or exacerbated chronic pancreatitis as a comparison group (a group of patients with inflammatory diseases of the pancreas). Clinical, laboratory and instrumental examination of patients to verify the diagnosis and assess risk factors (lipid profile, blood glucose, obesity, arterial hypertension) was carried out in accordance with clinical recommendations. Patients completed the SF-36 QoL questionnaire once on admission to the hospital, prior to surgical treatment in case of PC. The Russian version of the SF-36 questionnaire was validated by us earlier.

Ethical review

The study was performed in accordance with Good Clinical Practice and the principles of the Helsinki Declaration of World Medical Association. The study protocol was approved by the ethics committees of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (protocol No. 38 dated September 23, 2014), the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “City Clinical Hospital No. 7” (No. 1 of 31.03.2014), the State Budgetary Institution of Healthcare of the Novosibirsk Region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital” (No. 1 of 01.29.2014). Each patient received detailed information about the study, about the possible use of their data in scientific purposes and signed a voluntary informed consent to participate in the study. All patients remained anonymous during subsequent data analysis.

Inclusion criteria for the study: being diagnosed with PC or acute pancreatitis or exacerbated chronic pancreatitis, age of 25–70 years. Criteria for exclusion from the study: age younger than 25 and older than 70 years, severe comorbidities. Acceptable comorbidities included: non-erosive reflux disease, gastric ulcer, duodenal ulcer without exacerbation, non-atrophic gastritis, postcholecystectomy

syndrome, functional disorder of the sphincter of Oddi in exacerbated chronic pancreatitis, cholelithiasis, type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension (AH). The study was conducted from 2014 to 2019. To verify the diagnosis, general clinical, laboratory, instrumental and morphological methods of examining the pancreas were used. The diagnosis of acute pancreatitis was established according to the clinical guidelines of the Russian Society of Surgeons (2020). The diagnosis of chronic pancreatitis was established on the basis of the Recommendations of the Russian Gastroenterological Association [13]. The diagnosis of PC was suspected on the basis of the data of instrumental methods of research, verified by a pathoanatomical study of the removed tumor preparation of the pancreas (including using immunohistochemical methods).

Plasma glucose, blood serum total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides were determined according to standard methods; LDL cholesterol, very low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol were calculated using standard formulas. Hypercholesterolemia was defined as total serum cholesterol > 5.0 and/or serum LDL cholesterol > 3.0 mmol/L; hypertriglyceridemia – the level of fasting triglycerides > 1.7 mmol/L; hyperlipidemia – the level of total cholesterol > 5.0 and/or the level of LDL cholesterol > 3.0 mmol/L and/or the level of fasting triglycerides > 1.7 mmol/L; dyslipidemia – hyperlipidemia and/or HDL hypocholesterolemia [19]. Depending on the level of fasting plasma glucose, patients of groups 1 and 2 were divided into three subgroups: fasting plasma glucose < 6.1 mmol/L; fasting plasma glucose \geq 6.1 < 7.0 mmol/L; fasting plasma glucose \geq 7.0 mmol/L. According to the values of the body mass index, patients of groups 1 and 2 were divided into subgroups: deficient (body mass index < 18.5 kg/m²), normal body weight (body mass index – 18.5–24.9 kg/m²), overweight (body mass index – 25.0–29.9 kg/m²), obesity (body mass index \geq 30 kg/m²). AH was diagnosed at systolic blood pressure levels \geq 140 mmHg or diastolic blood pressure \geq 90 mmHg [20] and in persons with normal blood pressure while taking antihypertensive drugs during the last two weeks prior to this examination.

To assess the QoL of patients in groups 1 and 2, the SF-36 questionnaire was used, containing 36 questions, which are combined into eight scales: physical functioning, role physical functioning, bodily pain, general health, vitality, social functioning, role emotional functioning, mental health; the first four scales characterize the physical component of health, the last four – the mental component of health. The indices of each scale are evaluated in points from 0 to 100; higher scores on the SF-36 questionnaire correspond to a higher level of QoL. According to the SF-36 questionnaire, the QoL in all patients was assessed during the previous four weeks before the examination [15].

Group 1 (the main one) of patients with PC included 41 patients with pancreatic adenocarcinoma and 4 patients with neuroendocrine PC ($n = 45$; mean age — 58.5 ± 1.1 years; 48.9 % of men and 51.1 % of women; 57.8 % of patients with stages I–II and 42.2 % of patients with stages III–IV of the disease). Group 2 included 44 (31.2 %) patients with acute pancreatitis and 97 (68.8 %) with exacerbated chronic pancreatitis ($n = 141$; mean age — 53.5 ± 0.9 years ($p < 0.05$ with compared with patients with PC); 32.6 % of men and 67.4 % of women; according to etiology: 24.1 % — alcoholic, 73.1 % — biliary, 2.8 % — idiopathic pancreatitis).

Statistical analysis

Statistical data processing was performed using the SPSS software package (v. 13.0). Count data analyzed using the chi-square test, and measurement data are expressed as $M \pm m$ and analyzed using Student's t -test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. For a comparative assessment of the mean values of quantitative data one-way analysis ANOVA was used. Standardization of the mean values of quantitative data was carried out in multiple covariance analysis. The analysis of the relationships of the main features was carried out using logistic regression analysis.

Results

Comparative analysis of blood serum lipids, fasting plasma glucose, body mass index between the two groups of patients was carried out in multiple analysis of covariance (Table 1). Total serum cholesterol levels were lower in group 1 ($3.7 \pm$

0.2 mmol/L) than in group 2 (5.1 ± 0.1 mmol/L; $p < 0.001$). The average level of triglycerides and VLDL cholesterol practically did not differ between group 1 (1.6 ± 0.1 and 0.7 ± 0.1 mmol/L) and group 2 (1.8 ± 0.1 and 0.8 ± 0.1 mmol/L; $p > 0.05$ in both cases). Serum HDL cholesterol levels were lower in patients of group 1 (0.8 ± 0.1 mmol/L) than in group 2 (1.2 ± 0.1 mmol/L; $p < 0.001$). The average level of LDL-C in blood serum was significantly lower among patients of group 1 (2.2 ± 0.2 mmol/L; $p < 0.001$) than in group 2 (3.1 ± 0.1 mmol/L; $p < 0.001$). The average fasting plasma glucose level practically did not differ between group 1 (6.7 ± 0.1 mmol/L) and group 2 (6.6 ± 0.1 mmol/L; $p > 0.05$), as did the average level body mass index (25.9 ± 0.7 and 25.6 ± 0.5 kg/m² in groups 1 and 2, respectively).

In multivariate regression analysis (Table 2) with dependent variables (presence/absence of PC) and independent variables (age, body mass index, total cholesterol, triglycerides, serum HDL-C and fasting plasma glucose), an increase in serum HDL-C by 1 mmol/L significantly reduced the chance of having PC (Exp B = 0.024; 95 % CI: 0.005–0.126; $p < 0.001$).

A comparative analysis of the frequency of metabolic factors was carried out using the χ^2 test (Table 3). The frequency of obesity practically did not differ between patients of group 1 (20.0 %) and group 2 (21.3 %). Deficient, normal weight and overweight occurred in 0.0, 44.4 and 35.6 % of patients in group 1 and in 5.7, 41.8 and 31.2 % of patients in group 2, respectively ($p > 0.05$ in all cases).

Table 1. Clinical and biochemical parameters in patients of groups 1 and 2 ($M \pm m$)

Таблица 1. Клинико-биохимические показатели у пациентов 1-й и 2-й групп ($M \pm m$)

Parameter Показатель	Group 1 1-я группа ($n = 45$)	Group 2 2-я группа ($n = 141$)	p
Body mass index, kg/m ² Индекс массы тела, кг/м ²	25.9 ± 0.7	25.6 ± 0.5	0.685
Fasting plasma glucose, mmol/L Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6.7 ± 0.2	6.6 ± 0.2	0.719
Total cholesterol, mmol/L Общий ХС, ммоль/л	3.7 ± 0.2	5.1 ± 0.1	< 0.001
Triglycerides, mmol/L Триглицериды, ммоль/л	1.6 ± 0.1	1.8 ± 0.1	0.111
High density lipoprotein cholesterol, mmol/L ХС липопротеинов высокой плотности, ммоль/л	0.8 ± 0.1	1.2 ± 0.1	< 0.001
Very low density lipoprotein cholesterol, mmol/L ХС липопротеинов очень низкой плотности, ммоль/л	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.112
Low density lipoprotein cholesterol, mmol/L ХС липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	2.2 ± 0.2	3.1 ± 0.1	< 0.001

Note: standardization of average values of clinical and biochemical parameters by age was carried out using Generalized Estimating Equations in the module of the multidimensional general linear model (General Linear Model).

Примечание: стандартизацию средних значений клинико-биохимических показателей по возрасту осуществляли с помощью обобщенных оценивающих уравнений (Generalized Estimating Equations) в модуле многомерной общей линейной модели (General Linear Model).

However, the incidence of obesity in history (one year before the present examination) in patients of group 1 was 2.5 times higher than in group 2 (55.6 and 22.0 %, respectively; $\chi^2 = 18.3$; $p < 0.001$).

In patients of group 1, hypercholesterolemia occurred 3.4 times less frequently (15.6 and 53.2 %; $\chi^2 = 19.6$; $p < 0.001$), and HDL hypocholesterolemia, on the contrary, 2.4 times more often (80.0 and 33.2 %; $\chi^2 = 30.1$; $p < 0.001$) than in group 2. The frequency of hypertriglyceridemia practically did not differ between the two groups of patients: 35.6 % – in group 1 and 46.8 % – in group 2 ($p > 0.05$). Fasting plasma glucose < 6.1 mmol/L (corresponding to normoglycemia) occurred in less than half of the patients in group 1 (48.9 %) and group 2 (47.5 %; $p > 0.05$). Fasting plasma glucose frequency $\geq 6.1 < 7.0$ mmol/L (corresponding to

prediabetes) did not differ in groups 1 and 2 (17.8 and 12.8 %; $p > 0.05$). Fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L (corresponding to diabetes mellitus) occurred in 33.3 % of patients in group 1 and in 39.7 % of patients in group 2 ($p > 0.05$). AH was more common in patients of group 1 (55.6 %) than in group 2 (34.8 %; $\chi^2 = 6.2$; $p = 0.013$).

In multivariate regression analysis with dependent variables (presence/absence of PC) and independent variables (age, obesity, fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L, hypercholesterolemia, HDL hypocholesterolemia, AH) HDL hypocholesterolemia (Exp B = 4.976; 95 % CI: 2.040–12.134; $p < 0.001$) and AH (Exp B = 2.742; 95 % CI: 1.124–6.689; $p = 0.027$) increased, while hypercholesterolemia (Exp B = 0.204; 95 % CI: 0.075–0.558; $p = 0.002$), on the contrary, reduced the chance of having PC (Table 4). In our study, the chance of having PC

Table 2. Associations of clinical and biochemical parameters with the chance of having pancreatic cancer
Таблица 2. Ассоциации клинико-биохимических показателей с шансом наличия рака поджелудочной железы

Indicator Показатели	Exp B	95 % CI 95% ДИ	p
Age Возраст	1.043	0.007–1.092	0.069
Fasting plasma glucose Глюкоза плазмы натощак	1.001	0.747–1.341	0.994
Total cholesterol Общий ХС	0.729	0.497–1.070	0.106
High density lipoprotein cholesterol ХС липопротеинов высокой плотности	0.024	0.005–0.126	0.024
Body mass index Индекс массы тела	1.050	0.959–1.151	< 001

Note: multivariate analysis of relationships of the main features was carried out using logistic regression analysis (Enter method). Exp B (exponent B) reflects the risk ratio, shows how many times the risk of an outcome changes if the predictor value changes by one.
Примечание: многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter). Exp B (экспонента B) отражает отношение рисков, показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу.

Table 3. Frequency of metabolic risk factors in patients of groups 1 and 2, %

Таблица 3. Частота метаболических факторов риска у пациентов 1-й и 2-й групп, %

Indicator Фактор риска	Group 1 1-я группа (n = 45)	Group 2 2-я группа (n = 141)	p
Obesity Ожирение	20.0	21.3	0.855
Fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л	33.3	39.7	0.443
Hypercholesterolemia Гиперхолестеринемия	15.6	53.2	< 0.001
Hypertriglyceridemia Гипертриглицеридемия	35.6	46.8	0.186
High density lipoprotein hypocholesterolemia Гипохолестеринемия липопротеинов высокой плотности	80.0	33.3	< 0.001
Arterial hypertension Артериальная гипертензия	55.6	34.8	0.013

Note: the comparison of the frequencies of qualitative features was carried out using the χ^2 test.
Примечание: сравнение частот качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 .

was not associated with age (Exp B = 1.040; 95 % CI: 0.996–1.087; $p = 0.077$), with fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L (Exp B = 0.740; 95 % CI: 0.313–1.746; $p = 0.491$), obesity (Exp B = 0.737; 95 % CI: 0.255–2.132; $p = 0.574$).

A comparative analysis of QoL indicators in patients of groups 1 and 2 is presented in Table 5. In patients of group 1, according to the scale of bodily pain (low scores on this scale indicate that pain significantly limits the patient's activity), the average score was 1.9 times higher (68.1 ± 5.1 and 36.8 ± 2.0 points; $p < 0.001$) than in group 2, which means that in patients of group 1, bodily pain had a lesser effect on the ability to engage in daily activities than in the group 2. Patients of group 1 had higher average indicators on the scale of general health (the patient's assessment of their state of health at the moment and the prospects for treatment; the lower the score on this scale, the lower the assessment of the state of health) than in group 2: 51.1 ± 2.5 and 38.0 ± 1.7 points ($p < 0.001$).

Higher average indicators of social functioning (low values indicate a significant limitation of social contacts, a decrease in the level of communication due to a deterioration in physical and emotional state) were determined in patients of group 1 compared with group 2: 74.7 ± 3.0 and 64.5 ± 2.2 points ($p = 0.007$). The average indicators of role emotional functioning (low values on this scale are interpreted as a limitation in the performance of daily work due to a deterioration in the emotional state) were low in both groups, however, in group 2 (12.5 ± 3.1 points), these values were in 2,3 times lower than in group 1 (28.2 ± 5.2 points; $p = 0.007$). The average number of points on the mental health scale (low values indicate the presence of depressive, anxious experiences, mental distress) did not differ between patients of group 1 (55.7 ± 1.3 points) and group 2 (55.1 ± 1.9 points; $p > 0.05$). The overall indicator "Physical component of health" was higher in patients of group 1 (40.2 ± 1.0 points) than in group 2 (33.6 ± 0.8 points; $p < 0.001$), the overall indicator "Psychological component of health" practically did not differ between groups 1 and 2 (37.7 ± 0.9 and 35.4 ± 0.7 points, respectively; $p > 0.05$).

Patients of group 1 with HDL hypocholesterolemia had lower values of role emotional functioning than patients of group 1 without HDL hypocholesterolemia (22.2 ± 5.1 and 51.9 ± 13.7 points; $p = 0.020$). In patients of group 1 with concomitant AH, worsening of indicators on the scales of role physical functioning (5.0 ± 4.0 and 25.5 ± 7.5 points; $p = 0.036$) and role emotional functioning (16.0 ± 5.1 and 43.3 ± 8.8 points; $p = 0.007$) compared with patients of group 1 without AH. In patients in group 2, the average indicators of all QoL scales practically did not differ in the presence/absence of metabolic factors (hyperglycemia ≥ 7.0 mmol/L, obesity, AH, hypercholesterolemia, HDL hypocholesterolemia), ($p > 0.05$ in all cases).

Discussion

In our study, according to the results of multiple covariance analysis in patients of group 1, compared with group 2, the lowest levels of total cholesterol, HDL-C, LDL-C in blood serum were revealed; the chance of having PC was directly associated with HDL hypocholesterolemia, and inversely – with hypercholesterolemia. According to a meta-analysis (2015), neither in Europe nor in Asia the level of total cholesterol and serum triglycerides was associated with PC [21]. In their work G.C. Kabat et al. (2018) found an inverse relationship between serum HDL-C and PC [22]. Our results are consistent with existing evidence of a significant inverse relationship between baseline serum HDL-C levels and cancer incidence: for every 10 mg/dL increase in HDL-C, there is a 36 % reduction in cancer risk (95 % CI: 24–47; $p < 0.001$), independent of age, BMI, gender, tobacco smoking and the presence of diabetes mellitus [23].

In multivariate regression analysis, we showed that the presence of AH increases the chance of having PC by 2.7 times ($p < 0.05$). When reviewing the literature, we did not find data on the effect of AH on the risks of PC, however, there is evidence that AH is the most common comorbidity in patients with malignant neoplasms (37 %), but the prevalence of AH before chemotherapy is similar to that in the population in general (29 %) [24]. In addition, we previously described the negative impact of concomitant AH on clinical and biochemical parameters in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis: in comparison with the absence of AH in the presence of concomitant AH, patients with acute pancreatitis showed higher levels of fasting plasma glucose, serum triglycerides, the frequency of hypertriglyceridemia, in patients with chronic pancreatitis – fasting plasma glucose, the frequency of obesity [25].

There are data in the literature on the negative impact of AH on the state of the pancreas. Stimulation of the renin-angiotensin system is associated with systemic and local vasoconstriction, and in particular pancreatic vessels; restriction of blood flow to the pancreas leads to hypoperfusion and ischemia and, as a result, to an increase in the secretion of nitric oxide and reactive oxygen species, which reduce the lifespan of acinocytes and insulin-producing β -cells [26]. R. Liu et al. (2014) found a local islet of angiotensin-generating system in the exocrine part of the pancreas, which plays an important role in the physiological regulation of insulin secretion [27]. Angiotensin-converting enzyme (ACE) is able to locally produce angiotensin-II. ACE hyperactivity leads to a cascade of events involved in the development of pancreatitis, including an increase in the inflammatory response and oxidative stress. ACE2 cleaves angiotensin-II to angiotensin-(1–7), which has many effects (vasodilating, antifibrotic,

Table 4. Associations of metabolic factors with the chance of having pancreatic cancer

Таблица 4. Ассоциации метаболических факторов с шансом наличия рака поджелудочной железы

Indicator Показатели	Exp B	95 % CI 95% ДИ	p
Age Возраст	1.040	0.996–1.087	0.077
Fasting plasma glucose ≥ 7.0 mmol/L Глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л	0.740	0.313–1.746	0.491
Hypercholesterolemia Гиперхолестеринемия	0.204	0.075–0.558	0.002
HDL hypocholesterolemia Гипохолестеринемия ЛВП	4.976	2.040–12.134	< 0.001
Obesity Ожирение	0.737	0.255–2.132	0.574
Arterial hypertension Артериальная гипертензия	2.742	1.124–6.689	< 0.001

Note: multivariate analysis of relationships of the main features was carried out using logistic regression analysis (Enter method). Exp B (exponent B) reflects the risk ratio, shows how many times the risk of an outcome changes if the predictor value changes by one.

Примечание: многомерный анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter). Exp B (экспонента B) отражает отношение рисков, показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу.

Table 5. Quality of life indicators in patients with pancreatic cancer and acute/chronic pancreatitis, points

Таблица 5. Показатели качества жизни у пациентов раком поджелудочной железы и острым/хроническим панкреатитом, баллы

Indicator Показатели	Group 1 1-я группа (n = 45)	Group 2 2-я группа (n = 141)	p
Physical functioning Физическое функционирование	61.0 \pm 3.5	52.7 \pm 2.8	0.084
Role physical functioning Роль физическое функционирование	12.8 \pm 4.2	8.6 \pm 2.6	0.385
Bodily pain Телесная боль	68.1 \pm 5.1	36.8 \pm 2.0	< 0.001
General health Общее здоровье	51.1 \pm 2.5	38.0 \pm 1.7	< 0.001
Vitality Жизненная активность	44.3 \pm 1.5	46.7 \pm 1.1	0.229
Social functioning Социальное функционирование	74.7 \pm 3.0	64.5 \pm 2.2	0.007
Role emotional functioning Роль эмоциональное функционирование	28.2 \pm 5.2	12.5 \pm 3.1	0.007
Mental health Психическое здоровье	55.1 \pm 1.9	55.7 \pm 1.3	0.772
Summary score "Physical component of health" Общий показатель «Физический компонент здоровья»	40.2 \pm 1.0	33.6 \pm 0.8	< 0.001
Summary score "Psychological component of health" Общий показатель «Психологический компонент здоровья»	37.7 \pm 0.9	35.4 \pm 0.7	0.056

Note: the assessment of the average values of quality of life indicators was carried out using ANOVA analysis of variance; results are presented as mean \pm error of mean ($M \pm m$).

Примечание: оценка средних значений показателей качества жизни проводилась с помощью дисперсионного анализа ANOVA; результаты представлены как среднее арифметическое \pm ошибка среднего арифметического ($M \pm m$).

antithrombotic, increasing insulin sensitivity), antagonistic to angiotensin-II [28]. Thus, ACE2 may play an important counter-regulatory role for the renin-angiotensin system, protecting tissues from angiotensin-II-mediated damage. An imbalance in

the ACE2/ACE ratio plays an important role in the pathogenesis of severe acute pancreatitis, in which the ratio of ACE2 expression to ACE expression in the pancreas is significantly reduced and corresponds to the severity of the disease [27].

The definition of QoL is an additional tool in the clinic that has the structural independence of the domains (“Physical component of health” and “Mental component of health”), which improves the reliability of algorithms for calculating the total and discrete (on separate scales) assessment of the state of health in order to identify which particular domain of health needs correction.

When studying the quality of life in the group of patients with PC and in the group of patients with acute pancreatitis or exacerbated chronic pancreatitis, we obtained data on low scores on the scale of role physical functioning (shows the extent to which health limits life activity), role emotional functioning in both groups, which indicates the presence of restrictions in the performance of daily work (“the person did less work than they wanted”), associated with a deterioration in the physical and emotional state in patients with PC and with acute pancreatitis or exacerbated chronic pancreatitis. We found that bodily pain in patients with PC had a lesser impact on the ability to carry out daily activities than in patients with acute pancreatitis or exacerbated of chronic pancreatitis, and the summary score “Physical component of health” was significantly higher in the group of patients with PC than in the group of patients with acute pancreatitis or exacerbated chronic pancreatitis, which may be due to the “cunning” nature of PC and its untimely diagnosis, which is associated with the peculiarities of the clinical picture of PC (long-term latent course, late manifestation of the disease, similarity with the clinic of chronic pancreatitis, low information content of generally accepted research methods in the early stages of the disease) [29] and the presence of topographic and anatomical features that create conditions for rapid distant metastasis already in the early stages of cancer, as well as low sensitivity to chemoradiotherapy [30].

R. Shisler et al. (2018) believe that factors affecting QoL, such as pain, fatigue, emotional and social functioning, must be controlled after cancer diagnosis [31]. The results of the QoL study are used to make decisions in terms of selecting interventions that will improve all aspects of health-related QoL. For example, pain is one of the main factors that reduce QoL. But pain relief does not always lead to an improvement in QoL on the scales of role functioning and mental health [32]. Among cancer patients satisfied with pain medications, compared with patients with uncontrolled pain, QoL was better on all scales of the SF-36 questionnaire, except for role physical functioning, role emotional functioning, and mental health [33]. In patients with PC, after neurolytic blockade of the celiac plexus for the purpose of analgesia, QoL did not improve on the scales of role emotional functioning and general health [34]. On the contrary, physical exercises increased the QoL on the scale of role physical functioning in cancer patients [35].

In the group of patients with PC, the presence of AH and HDL hypocholesterolemia was accompanied by a deterioration in the scales of the role of physical and emotional functioning; in the group of patients with acute pancreatitis or with exacerbated chronic pancreatitis, no influence of metabolic risk factors on QoL was detected, which can be explained by the peculiarities of the clinical picture of these diseases when low-symptomatic PC brings to the fore the manifestations of other diseases, and in acute pancreatitis or exacerbated chronic pancreatitis, a vivid clinical picture has a more significant effect on the assessment of well-being than concomitant obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, AH. The fact of a negative association of HDL hypocholesterolemia and AH with QoL indicators suggests that the correction of these factors may lead to an improvement in QoL in PC patients.

Limitations

This study has some limitation. Since this study used a cross-sectional design, the causal relationship between risk factors and PC, acute or chronic pancreatitis should be interpreted in these circumstances. We performed a continuum of patient enrollments and a standardized assessment of risk factors and clinical findings to minimize observer bias and improve the generalizability of results.

The undoubted advantage of our work is the use of such a common instrument for assessing the quality of life as the SF-36 questionnaire, which is validated, reliable and widely used throughout the world over the past 25 years in patients with pancreatic pathology. Thus, the SF-36 questionnaire is used as an effective method for assessing the quality of medical care for patients with PC, which helps in choosing the modality of treatment for these patients [36]. It seems to us appropriate to use a combination of symptom-specific tools and global QoL tools to more fully reflect the condition and opinion of patients. In particular, the obtained data on the negative impact of AH on QoL in patients with PC suggest the advisability of timely diagnosis and treatment of AH in them, as well as the correction of other modifiable risk factors.

The order of the Ministry of Health of the Russian Federation of January 15, 2020 No. 8 “On approval of the Strategy for the formation of a healthy lifestyle of the population, prevention and control of non-communicable diseases for the period up to 2025” mentions “a significant decrease in the QoL ... among the population of the Russian Federation” [37]. The SF-36 questionnaire is a very suitable tool for analyzing the cost-effectiveness of the use of certain activities in the evaluation of medical technologies, interventions or other products aimed at improving health at the lowest material cost. The Russian Federation is located in

both the European and Asian parts of the continent, and it has been proven that the widely used SF-36 questionnaire has been proven to be suitable for European and Asian populations [16, 38] and it can be used both in clinical practice, and in the health-care organization.

Conclusions

1. In patients with PC, the indicators of total cholesterol, LDL-C and HDL-C in blood serum were lower, and AH was more common than in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis; the frequency and severity of other metabolic factors did not differ between groups.

2. There was a direct relationship between the chance of having PC and HDL hypocholesterolemia and AH, an inverse relationship with hypercholesterolemia, and the absence of such a relationship with age, fasting plasma glucose ≥ 7 mmol/L or obesity.

3. Patients with PC had higher QoL than patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis on four scales and on the general domain “physical component of health” SF-36, but patients with PC with HDL hypocholesterolemia had lower indicators of QoL on the scale of role emotional functioning, patients with PC with AH had lower QoL on the scales of role physical and emotional functioning, and there was no such association in patients with acute or exacerbated chronic pancreatitis.

References / Литература

1. *Biadgo B., Abebe M.* Type 2 diabetes mellitus and its association with the risk of pancreatic carcinogenesis: A review. *Korean J Gastroenterol.* 2016;67(4):168–77. DOI: 10.4166/kjg.2016.67.4.168
2. *Григорьева И.Н., Ефимова О.В.* Факторы риска панкреатита и рака поджелудочной железы. *Терапевтический архив.* 2021;93(8):876–82. [Grigor'eva I.N., Efimova O.V. Risk factors for pancreatitis and pancreatic cancer. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2021;93(8):876–82 (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200970
3. *Aune D., Greenwood D.C., Chan D.C.M., Vieira R., Vieira A.R., Navarro Rosenblatt D.A., et al.* Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: A systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol.* 2012;23(4):843–52. DOI: 10.1093/annonc/mdr398
4. *Majumder K., Gupta A., Arora N., Singh P.P., Singh S.* Premorbid obesity and mortality in patients with pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(3):355–68. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.09.036
5. *Thandassery R.B., Appasani S., Yadav T.D., Dutta U., Indrajit A., Singh K., et al.* Implementation of the Asia-Pacific guidelines of obesity classification on the APACHE-O scoring system and its role in the prediction of outcomes of acute pancreatitis: A study from India. *Dig Dis Sci.* 2014;59(6):1316–21. DOI: 10.1007/s10620-013-3000-7
6. *Hansen S.E.J., Madsen C.M., Varbo A., Nordestgaard B.G.* Body mass index, triglycerides, and risk of acute pancreatitis: A population-based study of 118 000 individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(1):dgz059. DOI: 10.1210/clinem/dgz059
7. *Dobszai D., Mátrai P., Gyöngyi Z., Csopor D., Bajor J., Eröss B., et al.* Body-mass index correlates with severity and mortality in acute pancreatitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(6):729–43. DOI: 10.3748/wjg.v25.i6.729
8. *Zhou C.L., Zhang C.H., Zhao X.Y., Chen S.H., Liang H.J., Hu C.L., et al.* Early prediction of persistent organ failure by serum apolipoprotein A-I and high-density lipoprotein cholesterol in patients with acute pancreatitis. *Clin Chim Acta.* 2018;476:139–45. DOI: 10.1016/j.cca.2017.11.028
9. *Hong W., Zimmer V., Stock S., Zippi M., Omoshoro-Jones J., Zhou M.* Relationship between low-density lipoprotein cholesterol and severe acute pancreatitis (“the lipid paradox”). *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:981–9. DOI: 10.2147/TCRM.S159387
10. *Григорьева И.Н.* Гипертриглицеридемический острый панкреатит: прогресс и проблемы. Атеросклероз. 2017;13(1):41–8. [Grigor'eva I.N. Hypertriglyceridemic acute pancreatitis: Progress and problems. *Atheroscleroz.* 2017;13(1):41–8. (In Russ.)].
11. *Pedersen S.B., Langsted A.A., Nordestgaard B.G.* Non-fasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. *JAMA Intern Med.* 2016;176(12):1834–42. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.6875
12. *Mikó A., Farkas N., Garami A., Szabó I., Vincze A., Veres G., et al.* Preexisting diabetes elevates risk of local and systemic complications in acute pancreatitis: Systematic review and meta-analysis. *Pancreas.* 2018;47(8):917–23. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001122
13. *Ивашкин В.Т., Кругер А.Г., Охлобыстин А.В., Анисченко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А. и др.* Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):99–156. [Ivashkin V.T., Kriger A.G., Okhlobystin A.V., Anischenko M.A., Kardasheva S.S., Alekseenko S.A., et al. Clinical guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society “REndO” on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):99–156 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
14. *Goodarzi M.O., Nagpal T., Greer P., Cui J., Chen Y-D., Guo X., et al.* Genetic risk score in diabetes associated with chronic pancreatitis versus type 2 diabetes mellitus. *Clin Transl Gastroenterol.* 2019;10(7):e00057. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000057
15. *Ware J. Jr, Kosinski M., Keller S.* SF-36 physical and mental health summary scales: User's manual. Boston (MA): The Health Institute, New England Medical Center, 1994.
16. *Fitzsimmons D., Johnson C.D., George S., Payne S., Sandberg A.A., Bassi C., et al.* Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life. *Eur J Cancer.* 1999;35(6):939–41. DOI: 10.1016/s0959-8049(99)00047-7
17. *Джаджанидзе И.М., Куликов Л.К., Смирнов А.А., Привалов Ю.А., Соботович В.Ф.* Качество жизни у пациентов после перенесенного острого деструктивного панкреатита. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2010;97(6):31–4. [Dzhajandzidze I.M., Kulikov L.K., Smirnov A.A., Privalov Yu.A., Sobotovich V.F. Quality of life in patients after acute destructive pancreatitis. *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk) = Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2010;97(6):31–4 (In Russ.)].
18. *Белякова С.В., Белоусова Е.А.* Качество жизни пациентов хроническим панкреатитом в Московской обла-

- сти. *Альманах клинической медицины*. 2015;40:64–71. [Belyakova S.V., Belousova E.A. Quality of life in patients with chronic pancreatitis in the Moscow region. *Almanac of Clinical Medicine*. 2015;40:64–71 (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-40-64-71
19. 2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3826. [2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3826
 20. Российское кардиологическое общество. Артериальная гипертензия у взрослых: клинические рекомендации. 2020. [Russian Society of Cardiology. Arterial hypertension in adults: Clinical guidelines. 2020 (In Russ.)]. URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/Clinic_rek_AG_2020.pdf
 21. Wang J., Wang W.J., Zhai L., Zhang D-F. Association of cholesterol with risk of pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(12):3711–9. DOI: 10.3748/wjg.v21.i12.3711
 22. Kabat G.C., Kim M.Y., Chlebowski R.T., Vitolins M.Z., Wassertheil-Smoller S., Rohan T.E. Serum lipids and risk of obesity-related cancers in postmenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2018;29(1):13–24. DOI: 10.1007/s10552-017-0991-y
 23. Jafri H., Alsheikh-Ali A.A., Karas R.H. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2846–54. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.069
 24. Mouhayar E., Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):263–5.
 25. Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С., Тов Н.Л., Романова Т.И. Частота артериальной гипертензии, липиды и глюкоза крови у пациентов острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3823. [Grigorieva I.N., Efimova O.V., Suvorova T.S., Tov N.L., Romanova T.I. Prevalence of hypertension, levels of lipids and blood glucose in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(6):3823 (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3823
 26. Nowińska P., Kasacka I. Changes in the pancreas caused by different types of hypertension. *Acta Biochim Pol*. 2017;64(4):591–5. DOI: 10.18388/abp.2017_1504
 27. Liu R., Qi H., Wang J., Wang Y., Cui L., Wen Y., et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE and ACE2) imbalance correlates with the severity of cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Exp Physiol*. 2014;99(4):651–63. DOI: 10.1113/expphysiol.2013.074815
 28. Nehme A., Zouein F.Z., Zayeri Z.D., Zibara K. An update on the tissue renin angiotensin system and its role in physiology and pathology. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019;6(2):14. DOI: 10.3390/jcdd6020014
 29. Литвин А.А., Корнев С.В., Колокольцева Е.Н., Денисюк В.С. Хронический панкреатит и рак поджелудочной железы: биологические диагностические маркеры и факторы риска (обзор литературы). *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019;1:15–9. [Litvin A.A., Korenev S.V., Kolokoltseva E.N., Denisjuk V.S. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer: Biological diagnostic markers and risk factors (literature review). *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2019;1:15–9 (In Russ.)].
 30. Жук Л.А., Тур Г.Е. Структура заболеваемости и смертности пациентов раком поджелудочной железы. *Сахаровские чтения 2019 года: экологические проблемы XXI века*. 2019:216–9. [Zhuk L.A., Tur G.E. Structure of morbidity and mortality of patients with pancreatic cancer. *Sakharovskie chteniya 2019 goda: ekologicheskie problemy XXI veka*. 2019:216–9 (In Russ.)].
 31. Shisler R., Sinnott J.A., Wang V., Hebert C., Salani R., Felix A.S. Life after endometrial cancer: A systematic review of patient-reported outcomes. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):403–13. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.11.007
 32. Busse J.W., Wang L., Kamaleldin M., Craigie S., Riva J.J., Montoya L., et al. Opioids for chronic noncancer pain: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(23):2448–60. DOI: 10.1001/jama.2018.18472
 33. Yang P., Sun L.Q., Qian L., Pang D., Ding Y. Quality of life in cancer patients with pain in Beijing. *Chin J Cancer Res*. 2012;24(1):60–6. DOI: 10.1007/s11670-012-0060-8
 34. Molnár I., Hegyi G., Zsom L., Saahs C., Vagedes J., Kapócs G., et al. Celiac plexus block increases quality of life in patients with pancreatic cancer. *J Pain Res*. 2019;12:307–15. DOI: 10.2147/JPR.S186659
 35. Robertson M.C., Lyons E.J., Song J., Cox-Martin M., Li Y., Green C.E., et al. Change in physical activity and quality of life in endometrial cancer survivors receiving a physical activity intervention. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):91. DOI: 10.1186/s12955-019-1154-5
 36. Miao Y. The effect of comfort care on postoperative quality of life, psychological status, and satisfaction of pancreatic cancer patients. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:9483762. DOI: 10.1155/2022/9483762
 37. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 января 2020 г. № 8 «Об утверждении Стратегии формирования здорового образа жизни населения, профилактики и контроля неинфекционных заболеваний на период до 2025 года». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated January 15, 2020 No. 8 “On approval of the Strategy for the formation of a healthy lifestyle of the population, the prevention and control of non-communicable diseases for the period up to 2025” (In Russ.)]. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73421912/>
 38. Lam C.L., Tse E.Y., Gandek B., Fong D.Y. The SF-36 summary scales were valid, reliable, and equivalent in a Chinese population. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(8):815–22. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2004.12.008

Information about the authors

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

Olga V. Efimova — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Laboratory of Gastroenterology, Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences. Contact information: kukisyak@mail.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>

Nikita L. Tov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University. Contact information: nikita.tov@gmail.com; 630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.

Tatyana S. Suvorova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University. Contact information: tatyana.suvorova13@yandex.ru; 630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-2241>

David L. Nepomnyashchikh — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University. Contact information: dln_nco@mail.ru; 630091, Novosibirsk, Krasnyi ave., 52.

Сведения об авторах

Григорьева Ирина Николаевна* — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии, руководитель группы биохимических исследований в гастроэнтерологии, профессор отдела образования Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики»» Сибирского отделения Российской академии наук. Контактная информация: igrigorieva@ngs.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>

Ефимова Ольга Васильевна — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории гастроэнтерологии Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики»» Сибирского отделения Российской академии наук. Контактная информация: kukisyak@mail.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>

Тов Никита Львович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: nikita.tov@gmail.com; 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.

Суворова Татьяна Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tatyana.suvorova13@yandex.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5809-2241>

Непомнящих Давид Львович — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: dln_nco@mail.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.

Submitted: 30.08.2022 Accepted: 23.01.2023 Published: 30.06.2023
Поступила: 30.08.2022 Принята: 23.01.2023 Опубликована: 30.06.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Место диетотерапии в лечении функциональной диспепсии: спорные и нерешенные вопросы

А.А. Шептулин*, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова

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

Цель: провести анализ публикаций, посвященных изучению роли различных продуктов питания в возникновении функциональной диспепсии (ФД), а также возможностям применения диетического питания в ее лечении.

Основные положения. Во многих работах показано, что острая пища, пища с высоким содержанием насыщенных жиров, кофе, газированные напитки могут приводить к возникновению симптомов ФД. Непереносимость определенных продуктов (в частности, пшеницы) может быть связана с их способностью выступать в роли аллергенов. В ряде работ отмечено, что элиминационные диеты (диета с низким содержанием продуктов FODMAP и глютеносвободная диета) уменьшают выраженность диспепсических расстройств, однако убедительные доказательства эффективности данных диет отсутствуют.

Заключение. Значение питания в возникновении ФД и возможности применения различных диет в ее лечении изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, продукты питания, диетическое лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Место диетотерапии в лечении функциональной диспепсии: спорные и нерешенные вопросы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3): 61–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-61-65>

Diet in the Management of Functional Dyspepsia: Controversial and Unresolved Issues

Arkadiy A. Sheptulin*, Svetlana S. Kardasheva, Anastasya A. Kurbatova

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

Aim: to analyze publications devoted to the study of the role of food in the occurrence of functional dyspepsia (FD), as well as the possibilities of using dietary nutrition in its treatment.

Key points. Many studies have shown that spicy food, food with a high content of saturated fats, coffee, carbonated drinks can lead to symptoms of FD. Intolerance to certain foods (in particular, wheat) may be associated with their ability to act as allergens. A number of studies have noted that elimination diets (a diet with a low content of FODMAP products and a gluten-free diet) reduce the severity of dyspeptic disorders, however, there is no convincing evidence of the effectiveness of these diets.

Conclusion. The role of nutrition in the occurrence of FD and the possibility of using various diets in its treatment have not been sufficiently studied and require further research.

Keywords: functional dyspepsia, food, dietary treatment

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

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Diet in the Management of Functional Dyspepsia: Controversial and Unresolved Issues. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):61–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-61-65>

Функциональная диспепсия (ФД) относится к наиболее частым функциональным заболеваниям желудка и двенадцатиперстной кишки [1]. Связь ее симптомов (прежде всего таких, как чувство переполнения в подложечной области и раннее

насыщение) с приемом пищи делает актуальным изучение вопроса о том, какие продукты могут выступать триггером диспепсических расстройств и какие диеты целесообразно назначать таким пациентам при проведении лечения.

Перечень продуктов, способных вызывать у больных ФД клинические симптомы заболевания, приводимый в литературе, достаточно обширен. К ним относятся: пища с высоким содержанием насыщенных жиров, красный перец, лук, майонез, арбузы, фруктовые соки, кофе, газированные напитки [2–4]. Показана связь непереносимости тех или иных продуктов питания с конкретным диспепсическим симптомом. Так, было отмечено, что боль и чувство жжения в эпигастрии коррелировали с употреблением лука, перца, молока, сыра, шоколада, ананаса, кофе; чувство переполнения в подложечной области — с приемом лука, фасоли, бананов, безалкогольных напитков; раннее насыщение — с употреблением красного мяса, жареной пищи, сосисок, яиц, майонеза, молока, хлеба, макарон, фасоли, бананов [5].

В свою очередь, уменьшению выраженности симптомов ФД могут способствовать некоторые фрукты (яблоки, айва), масляный экстракт мяты перечной и семян тмина, рис, имбирь, леденцы [3]. S.-R. Tabian et al. [6] оценивали связь между употреблением овощей и фруктов и возникновением ФД и обнаружили обратную корреляцию между количеством потребляемых фруктов и наличием симптомов ФД (особенно таких, как раннее насыщение и чувство переполнения в подложечной области после еды). Высокое содержание овощей в пищевом рационе было ассоциировано с более низким риском развития ФД в группе мужчин.

D.A. Norwood et al. [7] изучали особенности питания у 151 больного с функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (включая пациентов с ФД), проживавшего в сельских районах Западного Гондураса, и выявили обратную корреляцию между функциональными гастроинтестинальными расстройствами и употреблением фасоли (отношение шансов (ОШ) = 0,41). Напротив, у лиц, принимавших с пищей более 4 кукурузных лепешек в день, клинические симптомы ФД встречались чаще (ОШ = 1,75).

J. Xu et al. [8] провели опрос 203 больных с симптомами ФД и 936 лиц контрольной группы, не имевших диспепсических жалоб. Его результаты показали, что различные алиментарные погрешности встречались у 75,9 % пациентов с симптомами ФД и лишь у 37,5 % лиц контрольной группы. При этом такие нарушения, как нерегулярный прием пищи, употребление кофе, встречались у больных с обоими клиническими вариантами заболевания, дополнительное употребление алкоголя — у пациентов с синдромом боли в эпигастрии, прием пищи в ночное время, употребление жирной и острой пищи, ужин вне дома — при постпрандиальном дистресс-синдроме.

Механизмы, с помощью которых продукты питания способствуют возникновению диспепсических жалоб, могут быть различными. Так, красный перец реализует свое действие за счет

алкалоида капсаицина, прием которого был даже предложен в качестве диагностического теста при ФД [9]. Пищевой рацион с высоким содержанием насыщенных жиров может изменять состав кишечной микробиоты, увеличивать кишечную проницаемость, повышать продукцию холецистокинина, стимулировать образование гидрофобных желчных кислот, разрушающих защитный барьер слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [10, 11].

Наконец, важную роль в возникновении симптомов ФД может иметь гиперчувствительность пациента к определенным продуктам. F.W. Ismail et al. [12] изучали с применением серологического метода гиперчувствительность больных с функциональными расстройствами ЖКТ (включая пациентов с ФД) к таким пищевым аллергенам, как мясо, креветки, яичный белок, молоко, арахис и соевые бобы. О наличии гиперчувствительности делали заключение в тех случаях, когда у больных с положительными результатами тестирования последующая элиминационная диета, назначавшаяся на 4 недели, способствовала исчезновению клинических симптомов, а возобновление приема пищи, содержащей данный аллерген, приводила к их рецидиву. Повышенная чувствительность (чаще всего — к креветкам и яичному белку) была выявлена у 8 из 200 (4 %) больных ФД. Повышение содержания эозинофилов и интраэпителиальных цитотоксических Т-лимфоцитов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у части пациентов с ФД подтверждает роль иммунных нарушений в генезе данного заболевания и может свидетельствовать о наличии у них гиперчувствительности к тем или иным компонентам пищи в виде не-IgA-опосредованной аллергии [13].

Существенная роль, которую играют нарушения аккомодации желудка и замедление эвакуации его содержимого в патогенезе ФД, делает обоснованной рекомендацию частого и дробного питания с медленным приемом пищи [1, 4, 5, 14]. Кроме того, больным рекомендовано сократить прием алкоголя до 10 порций в неделю [14].

Если говорить о конкретных диетах, рекомендуемых больным с ФД, то, как и при лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК), наибольшую популярность здесь получила диета с низким содержанием продуктов FODMAP (последний термин представляет собой аббревиатуру англоязычных слов: fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols — ферментируемые олигосахариды, дисахариды, моносахариды и полиолы). Высоким содержанием ферментируемых моносахаридов характеризуются овощи (артишоки, спаржа, свекла, брокколи, капуста, лук), продукты из пшеницы и ржи (хлеб, макаронные изделия, сухари), бобовые (чечевица, фасоль), фрукты (арбуз, персики, хурма). Дисахариды (лактоза) содержатся в большом

количестве в молоке и молочных продуктах (йогурт, сыр, мороженое); моносахариды (фруктоза) — в яблоках, грушах, манго, дыне, меде; полиолы — в яблоках, абрикосах, вишне.

Низкое содержание олигосахаридов отмечается в моркови, огурцах, помидорах, картофеле, шпинате; дисахаридов — в безлактозных молочных продуктах; полиолов — в бананах, чернике, винограде, апельсинах, мандаринах, лимонах [15].

Имеющиеся в литературе данные об эффективности диеты с низким содержанием продуктов FODMAP у больных с ФД противоречивы. С одной стороны, было показано, что эта диета приводит к достоверно большему уменьшению выраженности диспепсических симптомов по сравнению со стандартной диетой [16]. На этом основании J. Tack et al. [17] считают, что диета с низким содержанием продуктов FODMAP подтвердила свою эффективность и может быть рекомендована к применению в клинической практике.

С другой стороны, было отмечено, что эта диета в сравнении со стандартной более эффективна лишь при постпрандиальном дистресс-синдроме [18] и потому может быть рекомендована только при этом клиническом варианте ФД [11]. Некоторые авторы полагают, что ее можно назначать только при сочетании ФД и СРК [14, 19]. P. Adibi et al. [20] с помощью валидизированного опросника изучали влияние диеты с низким содержанием продуктов FODMAP на проявления синдрома диспепсии (включая ФД) и показали, что у женщин эта диета достоверно повышает риск возникновения чувства переполнения после еды (ОШ = 2,41; $p = 0,084$). Таким образом, вопрос об эффективности диеты с низким содержанием продуктов FODMAP остается открытым.

Большое внимание в настоящее время уделяется оценке эффективности аглютеновой диеты в лечении ФД. Как известно, целиакия может протекать с симптомами диспепсии и потому включается в круг дифференциально-диагностического поиска при постановке диагноза ФД [21].

Однако, наряду с типичными формами данного заболевания, характеризующимися обнаружением у больных антител к глиадину, эндомизию и тканевой трансглутаминазе, а также типичными морфологическими изменениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в последние годы стали выделять состояние, при котором прием пищи, содержащей глютен, сопровождается появлением клинических симптомов, сходных с целиакией, при отсутствии ее серологических и морфологических маркеров. Оно получило название «гиперчувствительность к глютену, не связанная с целиакией» (ГНЦ, non-celiac gluten sensitivity, NCGS) [22].

В качестве синонимов для обозначения этого состояния в литературе используются также термины «непереносимость глютена» (gluten intolerance), «гиперчувствительность к пшенице» (wheat

sensitivity), «гиперчувствительность к пшенице, не связанная с целиакией» (non-celiac wheat sensitivity), «непереносимость пшеницы» (wheat intolerance) [5].

P. Duncanson et al. [3] провели систематический обзор 16 работ, и в 6 из них отмечалась способность пищи, содержащей пшеничную муку, вызывать симптомы ФД. Авторы выдвинули гипотезу, что повышение содержания эозинофилов в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки может быть обусловлено пшеницей, выступающей в роли аллергена. Опрос 3542 жителей Австралии показал, что непереносимость пшеницы в популяции составляет 14,9 % [23].

B. Shahbazkhani et al. [24] наблюдали 77 больных с рефрактерным течением ФД, у которых жалобы сохранялись после эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, 8 недель приема ингибиторов протонной помпы, последующих 4 недель приема амитриптилина и домперидона. Далее этим пациентам на 6 недель назначалась аглютеновая диета. У 35 % пациентов на фоне ее соблюдения было отмечено уменьшение выраженности диспепсических симптомов, при этом у 18,5 % больных, ответивших на аглютеновую диету (6,4 % применительно ко всем больным с рефрактерной ФД), симптомы рецидивировали после возобновления приема пищи, содержащей глютен, что свидетельствовало о наличии у них ГНЦ. Характерно, что у этих больных на фоне аглютеновой диеты исчезали и такие жалобы, как общая слабость, боль в мышцах и костях, головная боль. Учитывая высокую частоту ГНЦ у больных с рефрактерной ФД, назначение им аглютеновой диеты можно считать, по мнению авторов, «диагностической и терапевтической дорожной картой» (diagnostic/therapeutic roadmap).

Однако не все авторы были согласны с истинной эффективностью аглютеновой диеты у больных с ФД. L. Elli et al. [25] наблюдали 22 пациента с ФД, которым на 3 недели была назначена аглютеновая диета. При этом 18 больных (81,8 %) ответили на нее исчезновением клинических симптомов. Однако после возврата к приему пищи, содержащей глютен, диспепсические симптомы возобновились лишь у 4 пациентов (18,2 %), что свидетельствовало о наличии у них истинной ГНЦ и о возможности плацебо-эффекта аглютеновой диеты у остальных. Кроме того, некоторые авторы полагают, что поскольку в пшенице содержится не только глютен, но и продукты FODMAP, эффективность такой диеты может быть обусловлена наличием у больных повышенной чувствительности не к глютену, а к последним компонентам [11]. Тем не менее в литературе представлена точка зрения, что аглютеновая диета может эмпирически применяться в течение 4–8 недель с последующим продолжением в тех случаях, когда на ее фоне было достигнуто существенное уменьшение выраженности диспепсических симптомов [14].

Среди других диет, которые могут быть назначены больным ФД, в литературе упоминается также средиземноморская диета, характеризующаяся высоким содержанием свежих овощей и фруктов, оливкового масла, молочных продуктов и низким содержанием мяса и яиц. Было показано, что пациенты с ФД молодого возраста отличаются более низкой приверженностью к средиземноморской диете по сравнению со здоровыми и ее соблюдение может дать у них хороший терапевтический эффект [26].

Оценивая целесообразность назначения тех или иных диет больным ФД, многие авторы отмечают отсутствие рандомизированных контролируемых исследований их эффективности [5, 11, 14]. При этом длительное соблюдение пациентами ограничительных и нередко дорогостоящих диет может привести к нарушениям их трофологического статуса [5]. Безусловно, подбор диеты больным ФД должен проводиться с учетом индивидуальной переносимости ими тех или иных продуктов, которая определяется на основании регулярного ведения больными «пищевого дневника». Характерно, что в «Римских критериях»

ФД IV пересмотра, которые служат для практических врачей рекомендациями по диагностике и лечению данного заболевания, ни одна из элиминационных диет не упоминается [1].

В 2021 г. в режиме on-line состоялось согласительное совещание Европейского общества нейрогастроэнтерологии и моторики (European Society of Neurogastroenterology and Motility, ESNM), посвященное патогенетическим и клиническим аспектам ФД. При этом эксперты ограничили диетические рекомендации таким больным лишь целесообразностью частого и дробного питания с ограничением пищи, богатой жирами, и подчеркнули необходимость проведения крупных рандомизированных исследований для оценки вклада нутритивных факторов в возникновении клинических симптомов и определения места диетического питания в терапии больных ФД [27].

Таким образом, анализ опубликованных работ, касающихся роли питания в развитии ФД и ее лечении, показывает, что эта проблема в настоящее время изучена недостаточно и требует дальнейших исследований.

Литература / References

1. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Feinle-Bisset C., Vozzo R., Horowitz M., Talley N.J. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):170–81. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04003.x
3. Duncanson K.R., Talley N.J., Walker M.M., Burrows T.L. Food and functional dyspepsia: A systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(3):390–407. DOI: 10.1111/jhn.12506
4. Pesce M., Cargiolli M., Cassarano S., Polese B., De Conno B., Aurino L., et al. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol*. 2020;26(5):456–65. DOI: 10.3748/wjg.v26.i5.456
5. Popa S.L., Dumitrascu D.L., Pop C., Surdea-Blaga T., Ismaiel A., Dumitrascu D.L., et al. Exclusion diets in functional dyspepsia. *Nutrients*. 2022;14(10):2057. DOI: 10.3390/nu14102057
6. Tabibian S.-R., Hajhashemy Z., Shaabani P., Saneei P., Keshтели H., Esmailzadeh A., et al. The relationship between fruit and vegetable intake with functional dyspepsia in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(9):e14129. DOI: 10.1111/nmo.14129
7. Norwood D.A., Dominguez L.B., Paredes A.A., Montalvan E.E., Rodriguez Murillo A., Dougherty M.K., et al. Prevalence and associated dietary factors of Rome IV functional gastrointestinal disorders in rural Western Honduras. *Dig Dis Sci*. 2021;66(9):3086–95. DOI: 10.1007/s10620-020-06639-y
8. Xu J.-H., Lai Y., Zhuang L.-P., Huang C.-Z., Li C.-Q., Chen Q.-K., et al. Certain dietary habits contribute to the functional dyspepsia in South China rural area. *Med Sci Monit*. 2017;23:3942–51. DOI: 10.12659/msm.902705
9. Führer M., Vogelsang M., Hammer J. A double blind, placebo controlled study of the oral capsaicin test in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2011;134(4, suppl 1):A-420. DOI: 10.1016/S0016-5085(08)61966-6
10. Pilichiewicz A.N., Feltrin K.L., Horowitz M., Holtmann G., Wishart J.M., Jones K.L., et al. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2613–23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02041.x
11. Duncanson K., Burns G., Pryor J., Keely S., Talley N.J. Mechanisms of food-induced symptom induction and dietary management in functional dyspepsia. *Nutrients*. 2021;13(4):1109. DOI: 10.3390/nu13041109
12. Ismail F.W., Abid S., Awan S., Lubna F. Frequency of food hypersensitivity in patients with functional gastrointestinal disorders. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018;81(2):253–6.
13. Pryor J., Burns G.L., Duncanson K., Horvat J.C., Walker M.M., Talley N.J., et al. Functional dyspepsia and food: Immune overlap with food sensitivity disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(10):51. DOI: 10.1007/s11894-020-00789-9
14. Duboc H., Lartache S., Nebunu N., Coffin B. The role of diet in functional dyspepsia management. *Front Psychiatry*. 2020;11:23. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00023
15. Cozma-Petruş A., Loghin F., Miere D., Dumitrascu D.L. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid. *World J Gastroenterol*. 2017;23(21):3771–83. DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3771
16. Staudacher H.M., Nevin A.N., Duff C., Kendall B.J., Holtmann G.J. Epigastric symptom response to low FODMAP dietary advice compared with standard dietetic advice in individuals with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(11):e14148. DOI: 10.1111/nmo.14148
17. Tack J., Tornblom H., Tan V., Carbone F. Evidence-based and emerging dietary approaches to upper disorders of gut-brain interaction. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(6):965–72. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001780
18. Goyal O., Nohria S., Batta S., Dhaliwal A., Goyal P., Sood A. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet versus traditional dietary advice for functional dyspepsia: A randomized con-

- trolled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(2):301–9. DOI: 10.1111/jgh.15694
19. Tan V. The low-FODMAP diet in the management of functional dyspepsia in East and Southeast Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(Suppl. 1):46–52. DOI: 10.1111/jgh.13697
 20. Adibi P., Esmailzadeh A., Daghighzadeh H., Keshteli A.H., Feizi A., Haghghatdoost F., et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet is associated with increased risk of uninvestigated chronic dyspepsia and its symptoms in adults. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021. DOI: 10.23736/S2724-5985.21.02852-7
 21. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis V.A. Functional dyspepsia. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2017 (In Russ.)].
 22. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., Dolinek J., Green P.H., Hadjivassilou M., et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13
 23. Potter M.D.E., Walker M.M., Jones M.P., Koloski N.F., Keely S., Talley N.J. Wheat intolerance and chronic gastrointestinal symptoms in an Australian population-based study: Association between wheat sensitivity, celiac disease and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):1036–44. DOI: 10.1038/s41395-018-0095-7
 24. Shahbazkhani B., Fanaeian M.M., Farahvash M.J., Ale-taha N., Alborzi F., Elli L., et al. Prevalence of non-celiac gluten sensitivity in patients with refractory functional dyspepsia: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):2401. DOI: 10.1038/s41598-020-59532-z
 25. Elli L., Tomba C., Branchi F., Roncoroni L., Lombardo V., Bardella M.T., et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients*. 2016;8(2):84. DOI: 10.3390/nu8020084
 26. Zito F.P., Polese B., Vozzella L., Gala A., Genovese D., Verlezza V., et al. Good adherence to Mediterranean diet can prevent gastrointestinal symptoms: A survey from Southern Italy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(4):564–71. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i4.564
 27. Waters L., Dockman R., Drug W., Mulak A., Serra J., Enck P., et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14238. DOI: 10.1111/nmo.14238

Сведения об авторах

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

Кардашева Светлана Станославовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: svetlanakardasheva@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: maksnastia@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: arkalshep@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: svetlanakardasheva@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Anastasia A. Kurbatova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: maksnastia@gmail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Поступила: 29.08.2022 Принята: 12.10.2022 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 29.08.2022 Accepted: 12.10.2022 Published: 30.06.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Diet in the Management of Functional Dyspepsia: Controversial and Unresolved Issues

Arkadiy A. Sheptulin*, Svetlana S. Kardasheva, Anastasya A. Kurbatova

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

Aim: to analyze publications devoted to the study of the role of food in the occurrence of functional dyspepsia (FD), as well as the possibilities of using dietary nutrition in its treatment.

Key points. Many studies have shown that spicy food, food with a high content of saturated fats, coffee, carbonated drinks can lead to symptoms of FD. Intolerance to certain foods (in particular, wheat) may be associated with their ability to act as allergens. A number of studies have noted that elimination diets (a diet with a low content of FODMAP products and a gluten-free diet) reduce the severity of dyspeptic disorders, however, there is no convincing evidence of the effectiveness of these diets.

Conclusion. The role of nutrition in the occurrence of FD and the possibility of using various diets in its treatment have not been sufficiently studied and require further research.

Keywords: functional dyspepsia, food, dietary treatment

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

For citation: Sheptulin A.A., Kardasheva S.S., Kurbatova A.A. Diet in the Management of Functional Dyspepsia: Controversial and Unresolved Issues. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):61–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-61-65>

Место диетотерапии в лечении функциональной диспепсии: спорные и нерешенные вопросы

А.А. Шептулин*, С.С. Кардашева, А.А. Курбатова

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

Цель: провести анализ публикаций, посвященных изучению роли различных продуктов питания в возникновении функциональной диспепсии (ФД), а также возможностям применения диетического питания в ее лечении.

Основные положения. Во многих работах показано, что острая пища, пища с высоким содержанием насыщенных жиров, кофе, газированные напитки могут приводить к возникновению симптомов ФД. Непереносимость определенных продуктов (в частности, пшеницы) может быть связана с их способностью выступать в роли аллергенов. В ряде работ отмечено, что элиминационные диеты (диета с низким содержанием продуктов FODMAP и аглютиновая диета) уменьшают выраженность диспепсических расстройств, однако убедительные доказательства эффективности данных диет отсутствуют.

Заключение. Значение питания в возникновении ФД и возможности применения различных диет в ее лечении изучены недостаточно и требуют дальнейших исследований.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, продукты питания, диетическое лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А., Кардашева С.С., Курбатова А.А. Место диетотерапии в лечении функциональной диспепсии: спорные и нерешенные вопросы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3): 61–65. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-61-65>

Functional dyspepsia (FD) is one of the most common functional gastroduodenal disorders [1]. The connection of its symptoms (first of all, such as a feeling of fullness in the epigastric region and early satiety) with food intake makes it relevant to study the question of what foods can act as a “trigger” of

dyspeptic disorders and what diets it is advisable to prescribe to such patients during treatment.

According to the data available in the literature, the list of foods that can cause symptoms in patients with FD is quite extensive. These include foods high in saturated fats, red peppers, onions, mayonnaise, watermelons, fruit juices, coffee, sodas [2–4]. The

relationship of intolerance to certain foods with a specific dyspeptic symptom is shown. So, it was noted that epigastric pain and epigastric burning correlated with the use of onions, peppers, milk, cheese, chocolate, pineapple, coffee; postprandial fullness in the epigastric region – with the intake of onions, beans, bananas, soft drinks; early satiation – with the use of red meat, fried foods, sausages, eggs, mayonnaise, milk, bread, pasta, beans, bananas [5].

In turn, some fruits (apples, quince), oil extract of peppermint and caraway seeds, rice, ginger, lollipops can contribute to a decrease in the severity of FD symptoms [3]. S.-R. Tabian et al. [6] assessed the relationship between fruit and vegetable consumption and the occurrence of FD and found an inverse correlation between the amount of fruit consumed and the presence of FD symptoms (especially early satiation and postprandial fullness in the epigastric region after meals). A high vegetable diet was associated with a lower risk of developing FD in the men.

D.A. Norwood et al. [7] studied nutritional characteristics in 151 patients with functional gastrointestinal (GIT) diseases (including patients with FD) living in rural areas of Western Honduras and found an inverse correlation between functional gastrointestinal disorders and bean consumption (odds ratio (OR) = 0.41). In contrast, individuals who consumed more than four corn tortillas per day had more clinical symptoms of FD (OR = 1.75).

J. Xu et al. [8] conducted a survey of 203 patients with symptoms of FD, and 936 individuals in the control group who did not have dyspeptic symptoms. The survey showed that 75.9 % of patients with FD symptoms and only 37.5 % of the control group had various nutritional disorders. At the same time, such disorders as irregular meal patterns, coffee consumption occurred in patients with both clinical variants of FD; additional alcohol consumption in patients with epigastric pain syndrome; eating at night, eating fatty and spicy foods, dining out – in postprandial distress syndrome.

Mechanisms by which foods contribute to dyspeptic symptoms may be different. Thus, red pepper realizes its action due to the alkaloid capsaicin, the intake of which was even proposed as a diagnostic test for FD [9]. A diet high in saturated fats can alter the composition of the intestinal microbiota, increase intestinal permeability, increase the production of cholecystokinin, stimulate the formation of hydrophobic bile acids that destroy the protective barrier of the gastric and duodenal mucosa [10, 11].

Finally, a patient's hypersensitivity to certain foods may play an important role in causing dyspeptic symptoms. F.W. Ismail et al. [12] studied hypersensitivity of patients with functional disorders of the gastrointestinal tract (including patients with FD) to food allergens such as meat, shrimp, egg white, milk, peanuts and soybeans using a

serological method. The presence of hypersensitivity was concluded in cases where patients with positive results of serological testing on the background of an elimination diet prescribed for 4 weeks noted the disappearance of clinical symptoms, while the resumption of food containing this allergen led to a relapse of symptoms. Hypersensitivity (most often to shrimp and egg white) was detected in 8 out of 200 (4 %) patients with FD. An increase in the content of eosinophils and intraepithelial cytotoxic T-lymphocytes in the duodenal mucosa in some patients with FD confirms the role of immune disorders in the genesis of this disease and may indicate that they have hypersensitivity to certain food components in the form of a non-IgE-mediated food allergy [13].

The significant role of impaired gastric accommodation and slowing of gastric emptying in the pathogenesis of FD makes it reasonable to recommend small frequent meals and slow food intake [1, 4, 5, 14]. In addition, patients are advised to limit their alcohol intake to 10 drinks per week [14].

When it comes to specific diets recommended for patients with FD, as in the treatment of patients with irritable bowel syndrome (IBS), the most popular diet here is a low FODMAP diet (the latter term is an abbreviation of the English words: fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols). Vegetables (artichokes, asparagus, beets, broccoli, cabbage, onions), wheat and rye products (bread, pasta, crackers), legumes (lentils, beans), fruits (watermelon, peaches, persimmons) are characterized by a high content of fermentable monosaccharides. Disaccharides (lactose) are found in large quantities in milk and dairy products (yogurt, cheese, ice cream); monosaccharides (fructose) – in apples, pears, mangoes, melons, honey; polyols – in apples, apricots, cherries.

Foods low in oligosaccharides include carrots, cucumbers, tomatoes, potatoes, spinach; disaccharides – lactose-free dairy products; polyols – bananas, blueberries, grapes, oranges, tangerines, lemons [15].

Data on the effectiveness of the low FODMAP diet in FD patients are conflicting. On the one hand, it has been shown that this diet leads to a significantly greater reduction in the severity of dyspeptic symptoms compared to the standard diet [16]. On this basis, J. Tack et al. [17] believe that the low FODMAP diet has proven to be effective and can be recommended for use in clinical practice.

On the other hand, it was noted that this diet, in comparison with the standard one, is more effective only in postprandial distress syndrome [18] and therefore can only be recommended in this clinical variant of FD [11]. Some authors believe that it can be prescribed only when FD and IBS are combined [14, 19]. P. Adibi et al. [20] studied the effect of the low FODMAP diet on the manifestations

of dyspepsia (including FD) using a validated questionnaire and showed that this diet significantly increases the risk of postprandial fullness in women (OR = 2.41; $p = 0.084$). Thus, the efficacy of the diet low in FODMAP remains controversial.

Evaluation of the effectiveness of a gluten-free diet in the treatment of FD is currently attracting much attention. It is known that coeliac disease can present with symptoms suggestive of dyspepsia and therefore is included in the range of differential diagnostic search in the diagnosis of FD [21]. However, along with the typical forms of this disease, characterized by the detection of antibodies to gliadin, endomysium and tissue transglutaminase, as well as typical morphological changes in the duodenal mucosa, in recent years a condition has been identified in which eating food containing gluten is accompanied by the appearance of clinical symptoms, similar to celiac disease, in the absence of its serological and morphological markers. This condition has been termed non-celiac gluten sensitivity (NCGS) [22].

In the literature, the terms “gluten intolerance”, “wheat sensitivity”, “non-celiac wheat sensitivity” and “wheat intolerance” are also used as synonyms for this condition [5].

P. Duncanson et al. [3] conducted a systematic review of 16 studies, and six of them noted the ability of food containing wheat flour to cause symptoms of FD. The authors hypothesized that the increase in the content of eosinophils in the duodenal mucosa may be due to wheat acting as an allergen. A survey of 3542 Australians showed that wheat intolerance in the population is 14.9 % [23].

V. Shahbazkhani et al. [24] followed up 77 patients with refractory course of FD, in whom symptoms persisted after eradication of *Helicobacter pylori* infection, 8 weeks of taking proton pump inhibitors, followed by 4 weeks of taking amitriptyline and domperidone. Further, these patients were prescribed a gluten-free diet for 6 weeks. In 35 % of patients, while following a gluten-free diet, a decrease in the severity of dyspeptic symptoms was noted. After the resumption of gluten-containing meals, 18.5 % of patients who responded to a gluten-free diet (6.4 % of all patients with refractory FD) had symptoms recurrence, indicating the presence of NCGS. Characteristically, against the background of a gluten-free diet, there was also a disappearance of such complaints as general weakness, muscle and bone pain, and headache. Given the high incidence of NCGS in patients with refractory FD, introducing a gluten-free diet can be considered, according to the authors, as a “diagnostic and therapeutic roadmap”.

However, not all authors agreed on the true efficacy of a gluten-free diet in patients with FD. L. Elli et al. [25] observed 22 patients with FD who were prescribed a gluten-free diet for 3 weeks. At

the same time, 18 patients (81.8 %) responded to the diet with the disappearance of clinical symptoms, however, after returning to the intake of food containing gluten, dyspeptic symptoms resumed only in 4 patients (18.2 %), which indicated the presence of true NCGS and the possibility of a placebo effect of a gluten-free diet in the rest. In addition, some authors believe that since wheat contains not only gluten, but also FODMAP products, the effectiveness of such a diet may be due to the increased sensitivity not to gluten, but to other components [11]. Nevertheless, the literature presents the point of view that a gluten-free diet can be empirically used for 4–8 weeks, followed by continuation in cases where a significant reduction in the severity of dyspeptic symptoms was achieved against its background [14].

Among other diets that can be prescribed to patients with FD, the literature also mentions the Mediterranean diet, which is characterized by a high content of fresh vegetables and fruits, olive oil, dairy products and a low content of meat and eggs. It has been shown that young patients with FD have a lower adherence to the Mediterranean diet compared to healthy ones, and compliance with it can give them a good therapeutic effect [26].

Assessing the advisability of prescribing certain diets to patients with FD, many authors note the lack of randomized controlled trials of their effectiveness [5, 11, 14]. At the same time, long-term compliance by patients with restrictive and often expensive diets can lead to violations of their nutritional status [5]. Of course, the selection of a diet for patients with FD should be carried out taking into account their individual tolerance of certain products, which is determined on the basis of regular maintenance by patients of a “food diary”. It is characteristic that in the “Rome criteria” of the FD IV revision, which serve as recommendations for practitioners on the diagnosis and treatment of this disease, none of the elimination diets is mentioned [1].

In 2021, a consensus meeting of the European Society of Neurogastroenterology and Motility (ESNM), dedicated to the pathogenetic and clinical aspects of FD, was held online. In conclusion, the experts limited dietary recommendations to such patients only by the advisability of frequent and small-size meals with limited high-fat food items, and emphasized the need for large, randomized trials to assess the contribution of nutritional factors to the onset of clinical symptoms and to determine the place of dietary nutrition in the treatment of patients with FD [27].

Thus, the analysis of publications about the role of nutrition in the development of FD and its treatment shows that this problem is currently not well understood and requires further research.

References / Литература

1. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Feinle-Bisset C., Vozzo R., Horowitz M., Talley N.J. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(1):170–81. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04003.x
3. Duncanson K.R., Talley N.J., Walker M.M., Burrows T.L. Food and functional dyspepsia: A systematic review. *J Hum Nutr Diet*. 2018;31(3):390–407. DOI: 10.1111/jhn.12506
4. Pesce M., Cargiolli M., Cassarano S., Polese B., De Conno B., Aurino L., et al. Diet and functional dyspepsia: Clinical correlates and therapeutic perspectives. *World J Gastroenterol*. 2020;26(5):456–65. DOI: 10.3748/wjg.v26.i5.456
5. Popa S.L., Dumitrascu D.L., Pop C., Surdea-Blaga T., Ismaiel A., Dumitrascu D.L., et al. Exclusion diets in functional dyspepsia. *Nutrients*. 2022;14(10):2057. DOI: 10.3390/nu14102057
6. Tabibian S.-R., Hajhashemy Z., Shaabani P., Saneei P., Keshteli H., Esmailzadeh A., et al. The relationship between fruit and vegetable intake with functional dyspepsia in adults. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(9):e14129. DOI: 10.1111/nmo.14129
7. Norwood D.A., Dominguez L.B., Paredes A.A., Montalcán E.E., Rodriguez Murillo A., Dougherty M.K., et al. Prevalence and associated dietary factors of Rome IV functional gastrointestinal disorders in rural Western Honduras. *Dig Dis Sci*. 2021;66(9):3086–95. DOI: 10.1007/s10620-020-06639-y
8. Xu J.-H., Lai Y., Zhuang L.-P., Huang C.-Z., Li C.-Q., Chen Q.-K., et al. Certain dietary habits contribute to the functional dyspepsia in South China rural area. *Med Sci Monit*. 2017;23:3942–51. DOI: 10.12659/msm.902705
9. Führer M., Vogelsang M., Hammer J. A double blind, placebo controlled study of the oral capsaicin test in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2011;134(4, suppl 1):A-420. DOI: 10.1016/S0016-5085(08)61966-6
10. Pilichiewicz A.N., Feltrin K.L., Horowitz M., Holtmann G., Wishart J.M., Jones K.L., et al. Functional dyspepsia is associated with a greater symptomatic response to fat but not carbohydrate, increased fasting and postprandial CCK, and diminished PYY. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(10):2613–23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.02041.x
11. Duncanson K., Burns G., Pryor J., Keely S., Talley N.J. Mechanisms of food-induced symptom induction and dietary management in functional dyspepsia. *Nutrients*. 2021;13(4):1109. DOI: 10.3390/nu13041109
12. Ismail F.W., Abid S., Awan S., Lubna F. Frequency of food hypersensitivity in patients with functional gastrointestinal disorders. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018;81(2):253–6.
13. Pryor J., Burns G.L., Duncanson K., Horvat J.C., Walker M.M., Talley N.J., et al. Functional dyspepsia and food: Immune overlap with food sensitivity disorders. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020;22(10):51. DOI: 10.1007/s11894-020-00789-9
14. Duboc H., Lartache S., Nebunu N., Coffin B. The role of diet in functional dyspepsia management. *Front Psychiatry*. 2020;11:23. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00023
15. Cozma-Petruş A., Loghin F., Miere D., Dumitrascu D.L. Diet in irritable bowel syndrome: What to recommend, not what to forbid. *World J Gastroenterol*. 2017;23(21):3771–83. DOI: 10.3748/wjg.v23.i21.3771
16. Staudacher H.M., Nevin A.N., Duff C., Kendall B.J., Holtmann G.J. Epigastric symptom response to low FODMAP dietary advice compared with standard dietetic advice in individuals with functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(11):e14148. DOI: 10.1111/nmo.14148
17. Tack J., Tornblom H., Tan V., Carbone F. Evidence-based and emerging dietary approaches to upper disorders of gut-brain interaction. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(6):965–72. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001780
18. Goyal O., Nohria S., Batta S., Dhaliwal A., Goyal P., Sood A. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols diet versus traditional dietary advice for functional dyspepsia: A randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol*. 2022;37(2):301–9. DOI: 10.1111/jgh.15694
19. Tan V. The low-FODMAP diet in the management of functional dyspepsia in East and Southeast Asia. *J Gastroenterol Hepatol*. 2017;32(Suppl. 1):46–52. DOI: 10.1111/jgh.13697
20. Adibi P., Esmailzadeh A., Daghighzadeh H., Keshteli A.H., Feizi A., Haghghatdoost F., et al. Low fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides and polyols (FODMAP) diet is associated with increased risk of uninvestigated chronic dyspepsia and its symptoms in adults. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021. DOI: 10.23736/S2724-5985.21.02852-7
21. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанов В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianov V.A. Functional dyspepsia. Moscow: MEDpress-inform Publ., 2017 (In Russ.).]
22. Sapone A., Bai J.C., Ciacci C., Dolinek J., Green P.H., Hadjivassilou M., et al. Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med*. 2012;10:13. DOI: 10.1186/1741-7015-10-13
23. Potter M.D.E., Walker M.M., Jones M.P., Koloski N.F., Keely S., Talley N.J. Wheat intolerance and chronic gastrointestinal symptoms in an Australian population-based study: Association between wheat sensitivity, celiac disease and functional gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(7):1036–44. DOI: 10.1038/s41395-018-0095-7
24. Shahbazkhani B., Fanaeian M.M., Farahvash M.J., Ale-taha N., Alborzi F., Elli L., et al. Prevalence of non-celiac gluten sensitivity in patients with refractory functional dyspepsia: A randomized double-blind placebo controlled trial. *Sci Rep*. 2020;10(1):2401. DOI: 10.1038/s41598-020-59532-z
25. Elli L., Tomba C., Branchi F., Roncoroni L., Lombardo V., Bardella M.T., et al. Evidence for the presence of non-celiac gluten sensitivity in patients with functional gastrointestinal symptoms: Results from a multicenter randomized double-blind placebo-controlled gluten challenge. *Nutrients*. 2016;8(2):84. DOI: 10.3390/nu8020084
26. Zito F.P., Polese B., Vozzella L., Gala A., Genovese D., Verlezza V., et al. Good adherence to Mediterranean diet can prevent gastrointestinal symptoms: A survey from Southern Italy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2016;7(4):564–71. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i4.564
27. Waters L., Dockman R., Drug W., Mulak A., Serra J., Enck P., et al. United European Gastroenterology (UEG) and European Society for Neurogastroenterology and Motility (ESNM) consensus on functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33:e14238. DOI: 10.1111/nmo.14238

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Svetlana S. Kardasheva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: svetlanakardasheva@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Anastasia A. Kurbatova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maksnastia@gmail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

Кардашева Светлана Станиславовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: svetlanakardasheva@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5116-2144>

Курбатова Анастасия Александровна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: maksnastia@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6154-8163>

Submitted: 29.08.2022 Accepted: 12.10.2022 Published: 30.06.2023
Поступила: 29.08.2022 Принята: 12.10.2022 Опубликовано: 30.06.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-66-75>
УДК 616.36-008.6-07



Пациентка 19 лет с рецидивирующим кожным зудом и желтухой

К.С. Нежданов^{1,*}, Е.Н. Широкова², Ю.О. Шульпекова², А.С. Островская²,
М.С. Жаркова², В.Т. Ивашкин²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

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

Цель: подчеркнуть важность дифференциальной диагностики при холестазах и продемонстрировать возможность перехода доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза 2-го типа в прогрессирующий фенотип.

Основные положения. Пациентка, 19 лет при поступлении в Клинику предъявляла жалобы на кожный зуд, желтуху, потемнение мочи, посветление кала и общую слабость. Из анамнеза известно, что данные жалобы впервые возникли в возрасте 3 лет, разрешились на фоне консервативной терапии в течение недели и рецидивировали с частотой 1 раз в 1–2 года. В последние несколько лет количество эпизодов обострения и время их разрешения увеличились, снизилась эффективность консервативной терапии. В анализах отмечались гипербилирубинемия (до 634 мкмоль/л), повышение уровня прямого билирубина (до 354 мкмоль/л) и желчных кислот (до 510 мкмоль/л) при нормальных значениях гамма-глутамилтранспептидазы. При обследовании исключены вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, поражение желчных протоков, выявлена мутация гена *ABCB11*. Установлен диагноз доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза 2-го типа. На фоне консервативной терапии и плазмафереза отмечен регресс желтухи, кожного зуда, нормализация уровня билирубина, желчных кислот. Планируются скрининговые мероприятия, биопсия печени, противорецидивная терапия с учетом признаков утяжеления течения доброкачественного холестаза.

Заключение. Холестатические заболевания печени требуют проведения широкого дифференциального диагноза. Течение заболевания у пациентов с доброкачественным рецидивирующим внутрипеченочным холестазом может переходить в более тяжелую форму, характерную для прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза.

Ключевые слова: холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, *ABCB11*, плазмаферез, урсодезоксихолевая кислота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нежданов К.С., Широкова Е.Н., Шульпекова Ю.О., Островская А.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Пациентка 19 лет с рецидивирующим кожным зудом и желтухой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):66–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-66-75>

A 19-year-old Patient with Recurrent Pruritus and Jaundice

Kirill S. Nezhdanov^{1,*}, Elena N. Shirokova², Yuliya O. Shulpekova², Anna S. Ostrovskaya², Maria S. Zharkova², Vladimir T. Ivashkin²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

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

Aim: to highlight the importance of broad differential diagnosis and possibility of conversion of benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 into more aggressive clinical phenotype.

Key points. A 19-year-old female patient was admitted to the Clinic with skin pruritus, jaundice, dark urine, clay-colored stool, and general fatigue. Past medical history was significant for recurrent aforementioned symptoms since 3 years old, that relapsed every 1–2 years and were usually ameliorated with conservative therapy. During recent years, frequency of relapses and recovery period increased, at the same time effectiveness of medical therapy decreased. Blood chemistry results revealed an elevation of total bilirubin (up to 634 $\mu\text{mol/L}$), direct bilirubin (up to 354 $\mu\text{mol/L}$), bile acids (up to 510 $\mu\text{mol/L}$) and normal gamma glutamyl transferase level. Workup was negative for viral hepatitis, autoimmune liver diseases, obstructive choledochal lesions, storage diseases, although mutation in gene *ABCB11* was found. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 was diagnosed. Following conservative

therapy and plasmapheresis, jaundice and skin pruritus significantly diminished, levels of bilirubin and bile acids normalized. Regular follow up, liver biopsy and measures for relapse prevention given clinical features of aggressive phenotype were recommended.

Conclusion. Identification of etiology of cholestatic liver diseases requires broad differential diagnosis. Clinical course of patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis may transform into aggressive phenotype, reminiscent of progressive familial intrahepatic cholestasis.

Keywords: cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis, progressive familial intrahepatic cholestasis, ABCB11, plasmapheresis, ursodeoxycholic acid

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

For citation: Nezhdanov K.S., Shirokova E.N., Shulpekova Yu.O., Ostrovskaya A.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. A 19-year-old Patient with Recurrent Pruritus and Jaundice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):66–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-66-75>

Пациентка А., 19 лет, обратилась в Клинику с жалобами на кожный зуд, усиливающийся в ночное время, пожелтение кожи, глаз, потемнение мочи, посветление кала, общую слабость.

Из анамнеза заболевания известно, что пациентка считает себя больной с 2005 г. (с 3 лет), когда впервые возникли вышеуказанные симптомы. В стационаре на тот момент исключены вирусные гепатиты (маркеры вирусных гепатитов А, В, С отрицательные), аутоиммунные заболевания печени (антиядерные антитела (ANA), антимитохондриальные антитела (AMA), антитела к гладким мышцам (SMA), антитела к растворимому антигену печени / печеночно-панкреатическому антигену (SLA/LP), антитела к микросомам печени и почек (LKM) отрицательные), болезни накопления (церулоплазмин, альфа-1 антитрипсин, суточная экскреция меди в моче, показатели обмена железа в пределах референсных значений). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП), эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастным усилением отклонений выявлено не было.

В анализах крови отмечалось повышение значений общего билирубина до 200 мкмоль/л (норма — до 21 мкмоль/л), прямого билирубина — до 125 мкмоль/л (норма — до 6,0 мкмоль/л). Аспартат- и аланинаминотрансфераза (АСТ, АЛТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТ) были в пределах референсных значений. Также не отмечалось нарушений белково-синтетической функции печени (общий белок, альбумин в норме), параметров коагуляции (международное нормализованное отношение (МНО), протромбиновый индекс). Отклонений в общем анализе крови и общем анализе мочи обнаружено не было. Состояние было трактовано как холестатический гепатит неуточненной этиологии, проводилась дезинтоксикационная терапия, на фоне которой через 1 неделю отмечалась явная положительная динамика в виде регресса желтухи и кожного зуда, нормализации значений общего и прямого билирубина.

Дифференциальный диагноз холестаза у детей может быть достаточно обширным и включать в себя не только «традиционные» причины

холестаза взрослых (вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, лекарственное поражение печени), но и различные заболевания желчных протоков (билиарная атрезия, кисты холедоха, новообразования), органов эндокринной системы (гипотиреоз, гипопитуитаризм), наследственные нарушения обмена веществ (тирозинемия, галактоземия, сфинголипидозы, мукополисахаридозы, пероксисомальные расстройства) [1]. Распространенными причинами холестаза у детей раннего возраста (холестаз новорожденных в настоящем обсуждении не затрагивается) являются наследственные нарушения обмена веществ, инфекции (вирусы гепатита, аденовирус, цитомегаловирус, токсоплазмы), заболевания желчных путей и идиопатический холестаз (до 25 % от всех случаев) [2]. Учитывая возраст нашей пациентки на момент манифестации симптомов, важно исключить не только распространенные вышеперечисленные причины холестаза детей, но и этиологические факторы холестаза взрослых. Также на первом этапе следует разграничивать внутрипеченочный и внепеченочный холестаз, вызванный обструкцией желчных протоков [3]. У нашей пациентки исключена обструкция желчных протоков по УЗИ ОБП (тем не менее магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) на тот момент не была проведена), вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, отсутствовали стигмы наследственных нарушений обмена веществ. По результатам биохимического анализа крови обращал на себя внимание холестаз с гипербилирубинемией за счет преимущественно прямой фракции и нормальными значениями ГГТ, АСТ, АЛТ. Таким образом, имел место внутрипеченочный холестаз с нормальными значениями ГГТ, речь о котором пойдет ниже, что уже на первом этапе могло бы помочь заподозрить диагноз пациентки. Тем не менее состояние было расценено, по сути, как идиопатический холестаз.

В дальнейшем — схожие приступы желтухи с кожным зудом, гипербилирубинемией за счет преимущественного повышения прямой фракции билирубина, нормальными значениями АСТ, АЛТ,

ГГТ и регрессом на фоне консервативной терапии повторялись с частотой 1 раз в 1–2 года до 2015 г. В этот период также были исключены вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, несколько раз проводилась МРХПГ, по результатам которой изменений внутри- и внепеченочных желчных протоков обнаружено не было. В 2015 г. проведена лапароскопическая биопсия печени, по результатам гистологического исследования — картина «внутрипеченочного, внутриклеточного холестаза, острого холангита в стадии разрешения». С 2015 г. пациентке назначена постоянная терапия урсодезоксихолевой кислотой (УДХК) в дозе 15 мг/кг/сут., однако назначенный препарат принимала нерегулярно. В дальнейшем отмечалось увеличение частоты приступов до 1–2 в год с более высокими значениями общего билирубина (до 400–500 мкмоль/л) и длительным периодом восстановления. В 2017 г. высказано предположение о генетическом характере заболевания, проведено генетическое исследование и выявлена мутация в гене белка ABCB11, ассоциированного с развитием доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза (benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC) 2-го типа и прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) 2-го типа.

Крайне важным диагностическим признаком холестатических заболеваний как детей, так и взрослых является уровень ГГТ, по которому можно выделить холестаз с повышенной ГГТ (билиарная атрезия, синдром Алажиля, склерозирующий холангит, недостаточность альфа-1 антитрипсина, PFIC 3, муковисцидоз, вирусные гепатиты, лекарственное поражение печени, недостаточность цитрина и др.) и холестаз с нормальной ГГТ (BRIC, PFIC 1–2 — врожденные дефекты синтеза желчных кислот (ЖК), синдромы Дубина — Джонсона и Ротора, USP35-ассоциированный холестаз, синдром ARC (синдром артрогриппоза — почечной дисфункции — холестаза) [4]. У нашей пациентки длительно отмечается внутрипеченочный холестаз с гипербилирубинемией за счет преимущественно прямой фракции и нормальной ГГТ, что значительно сужает спектр дифференциального диагноза до наследственных форм внутрипеченочного холестаза. Важны также данные биопсии печени, исключающие нарушения обмена веществ, болезни накопления (в частности, специфические включения в макрофагах) и врожденный фиброз. Впоследствии была выполнена МРХПГ, подтверждающая отсутствие обструкции желчных протоков и диагноз внутрипеченочного холестаза. Важной частью диагностики является генетическое обследование на наследственные холестатические заболевания с целью определения мутаций генов, отвечающих за транспорт билирубина и желчных

кислот [5, 6]. Белки-транспортёры и другие молекулы, ассоциированные с наследственными внутрипеченочными холестазом, представлены на рисунке 1. Генетическое исследование позволяет не только подтвердить наш диагноз, но и провести дифференциальную диагностику между вариантами наследственного внутрипеченочного холестаза. Определение мутировавшего гена и, соответственно, типа холестаза позволяет оценивать вероятность ответа на консервативную терапию, прогноз, риск гепатоцеллюлярной карциномы и необходимость в дальнейшей ортотопической трансплантации печени (ОТП) [7]. У нашей пациентки были обнаружены мутации гена ABCB11, связанного с возникновением BRIC2 и PFIC2. Обсуждение клинического диагноза приведено ниже.

На фоне очередного эпизода желтухи и кожного зуда пациентка госпитализирована в Клинику для проведения терапии, направленной на купирование эпизода обострения заболевания, оценки функции печени, подтверждения диагноза, определения прогноза и дальнейшей тактики ведения.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась в 2002 г., росла и развивалась в соответствии с возрастом, материально-бытовые условия удовлетворительные, учится в вузе, профессиональных вредностей не имеет, вредные привычки отрицает. Гинекологический анамнез: менструации с 13 лет, нерегулярные, обильные, через 32–42 дня, продолжительностью 5–6 дней; беременностей не было. Аллергологический анамнез не отягощен, из перенесенных заболеваний отмечает краснуху, ветряную оспу в детстве. Наследственный анамнез не отягощен — мать, 48 лет, здорова; отец, 52 года, здоров; бабушки и дедушки по обеим линиям заболеваниями печени не болели.

При подозрении на наследственные холестатические заболевания крайне важен тщательный сбор анамнеза жизни, в том числе наличия отставания в развитии от сверстников, наследственного анамнеза. Наследственные холестатические заболевания могут приводить к задержке роста ребенка, что является важным диагностическим признаком, а также определяют дальнейший прогноз [8]. Показано, что дети с задержкой роста имеют более негативный прогноз по сравнению с детьми без задержки. Наследственные нарушения обмена веществ и болезни накопления, а также холестатические заболевания часто наследуются по аутосомно-рецессивному типу, что означает проявление болезни обычно в одном поколении или у родителей, или у детей [9]. У нашей пациентки не отмечалось отставания в развитии, что указывает на доброкачественное течение заболевания. Также наследственный анамнез заболеваний печени в двух поколениях не отягощен, что говорит о рецессивном характере наследования.

При объективном осмотре состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы

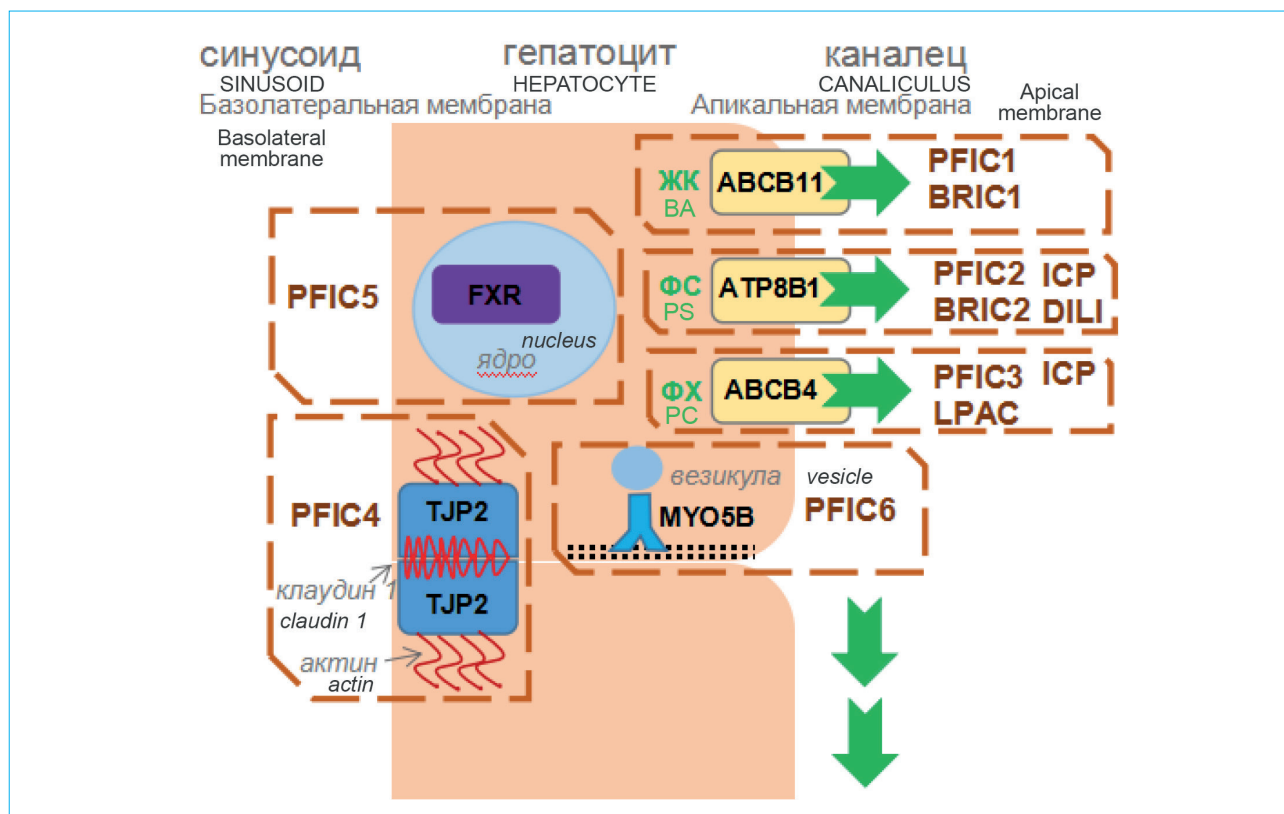


Рисунок 1. Белки-транспортёры желчных кислот, билирубина и других веществ, входящих в состав желчи, и связанные с ними заболевания. *ABCB11* (ATP-binding cassette, sub-family B member 11), *ATP8B1* (ATPase Phospholipid Transporting 8B1), *ABCB4* (ATP-binding cassette, sub-family B member 4) – белки-транспортёры желчных кислот, фосфатидилсерина и фосфатидилхолина соответственно; TJP2 (tight junction protein 2) – белок, входящий в состав плотного контакта между клетками; FXR (farnesoid X receptor) – ядерный рецептор желчных кислот, регулирующий активность генов; MYO5B (myosin VB) – транспортный белок миозин. Пунктирной рамкой обозначены заболевания, связанные с транспортёрами и другими белками. PFIC – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз; BRIC – доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз; ICP – внутрипеченочный холестаз беременных; LPAC – холелитиаз, ассоциированный с низкими фосфолипидами; DILI – лекарственно-индуцированное поражение печени; ЖК – желчные кислоты; ФС – фосфатидилсерин; ФХ – фосфатидилхолин

Figure 1. Transport proteins of bile acids, bilirubin and other substances, which together comprise the bile, and diseases, associated with them. *ABCB11* – ATP-binding cassette, sub-family B member 11; *ATP8B1* – ATPase Phospholipid, Transporting 8B1; *ABCB4* – ATP-binding cassette, sub-family B member 4; TJP2 – tight junction protein 2; FXR – farnesoid X receptor; MYO5B – myosin V type protein. Diseases, associated with transporters and other proteins, highlighted by dotted frames. PFIC – progressive familial intrahepatic cholestasis; BRIC – benign recurrent intrahepatic cholestasis; ICP – intrahepatic cholestasis of pregnancy; LPAC – low phospholipid associated cholestasis; DILI – drug induced liver injury; BA – bile acids; PS – phosphatidylserine; PC – phosphatidylcholine

желтушные, слизистые иктеричные, пониженной влажности, следы от расчесов на передней поверхности голеней. ИМТ – 24 кг/м². Температура тела – 36,6 °С. Периферические лимфатические узлы не увеличены. При аускультации сердца тоны звучные, ритмичные, дополнительных тонов и шумов нет. ЧСС – 75 уд./мин, артериальное давление – 118/80 мм рт. ст. При аускультации легких – дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧДД – 16 движений в минуту. Живот в объеме не увеличен, при поверхностной и глубокой пальпации безболезненный во всех

отделах, печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Асцита нет. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей, светлого цвета. Симптом «поколачивания» с обеих сторон отрицательный, дизурии нет.

Таким образом, учитывая соответствие критериям диагноза BRIC, предложенным А. Velimir и соавт. (табл. 1), анамнез жизни, сохранную функцию печени и результаты генетического обследования (мутация гена *ABCB11*), пациентке был установлен предварительный диагноз доброкачественного

Таблица 1. Критерии диагноза доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза (требуется соблюдение всех критериев)

Table 1. Diagnostic criteria of benign recurrent intrahepatic cholestasis (all criteria should be fulfilled)

Критерии диагноза доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза Diagnostic criteria of benign recurrent intrahepatic cholestasis
<ul style="list-style-type: none"> – не менее двух эпизодов желтухи с асимптоматичным периодом от месяцев до года; – лабораторная картина холестаза; – выраженный кожный зуд; – отсутствие структурной патологии внутри- и внепеченочных желчных протоков по МРХПГ; – центролобулярный холестаз по гистологии; – отсутствие других причин, объясняющих холестаз. <ul style="list-style-type: none"> – at least two episodes of jaundice separated by a symptom-free interval lasting several months to years; – laboratory values consistent with intrahepatic cholestasis; – severe pruritus secondary to cholestasis; – liver histology demonstrating centrilobular cholestasis; – normal intrahepatic and extrahepatic bile ducts confirmed by cholangiography; – absence of factors known to be associated with cholestasis.

рецидивирующего внутрипеченочного холестаза 2-го типа [10].

При поступлении отклонений в общем анализе крови, мочи, коагулограмме, а также копрограмме выявлено не было. В биохимическом анализе крови обращали на себя внимание повышение уровней общего билирубина до 185 мкмоль/л (норма – до 21 мкмоль/л), прямого билирубина – до 88 мкмоль/л (норма – до 5,1 мкмоль/л), ЖК – до 120 мкмоль/л (норма – до 10 мкмоль/л), АСТ до – 49 Ед./л (норма – до 34 Ед./л), АЛТ – до 64 Ед./л (норма – до 49 Ед./л), значения ГГТ, альбумина, церулоплазмينا, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего холестерина, показатели обмена железа находились в пределах референсных значений.

По данным УЗИ ОБП отмечалось незначительное увеличение размеров печени и повышение эхогенности ее паренхимы, вены портальной системы и печеночные вены не расширены, селезенка не увеличена, свободной жидкости в брюшной полости не было. По данным ЭГДС варикозно расширенных вен обнаружено не было, слизистая оболочка желудка и двенадцатиперстной кишки не изменена, Фатеров сосочек обычной формы, не изменен, отмечался незначительный дуоденогастральный рефлюкс.

При диагностике холестатического синдрома важно обращать внимание не только на повышение щелочной фосфатазы и ГГТ, но и на другие биохимические маркеры желтухи: соотношение фракций билирубина, повышение уровня желчных кислот. В частности, у пациентов с BRIC возникает прямая гипербилирубинемия и повышение уровня желчных кислот, что объясняется нарушением функционирования транспортеров последних. Интересно, что при PFIC также повышаются уровни билирубина и ЖК, а, например, при дефектах синтеза желчных кислот их уровень остается нормальным либо снижается [11]. У части пациентов с BRIC значительно повышается и уровень непрямого билирубина,

что требует исключения других нозологических форм. Непрямая гипербилирубинемия может развиваться вследствие повышенной продукции билирубина (при гемолизе как аутоиммунном, так и Кумбс-отрицательном, связанным с гемоглобинопатиями, недостаточностью ферментов эритроцитов, дефектами мембраны эритроцитов), нарушения захвата билирубина печенью (при застойной сердечной недостаточности, сосудистых шунтах) и нарушения конъюгирования билирубина в печени (синдромы Криглера – Найяра 1-го и 2-го типов, Жильбера) [6]. У взрослых пациентов следует обратить внимание прежде всего на признаки гемолиза – анемия с повышением ретикулоцитарного индекса более 2,5; повышение лактатдегидрогеназы; снижение гаптоглобина; аномальные эритроциты (шистоциты, сфероциты) в мазке крови; гемосидеринурия [12]. У нашей пациентки во время эпизодов обострения заболевания ни разу не отмечалось косвенных признаков гемолиза, как и при обследовании в ходе настоящей госпитализации. Вероятно, непрямая гипербилирубинемия может объясняться транзиторной дисфункцией гепатоцитов и ферментов, участвующих в транспорте и конъюгации билирубина. Также высокая концентрация билирубина может способствовать дестабилизации мембраны эритроцитов, что может приводить к гемолизу [13].

Таким образом, учитывая данные анамнеза, жалобы, результаты объективного осмотра и дополнительных методов исследования, согласно алгоритму, приведенному в клинических рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) совместно с Российским обществом по изучению заболеваний печени (РОПИП) по диагностике и лечению холестаза [4] и рекомендациях Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL) по холестазу [14], установлен клинический диагноз доброкачественного внутрипеченочного холестаза 2-го типа (BRIC 2).

В стационаре была начата терапия УДХК в дозе 750 мг/сут., дезинтоксикационная терапия. Тем не менее в течение первых нескольких дней нарастала выраженность кожного зуда, желтуха, в связи с чем было принято решение о проведении плазмафереза. Суммарно потребовалось 6 сеансов плазмафереза для нормализации состояния, а положительная клиническая и лабораторная динамика в виде снижения интенсивности кожного зуда, желтухи, билирубина и ЖК стала заметна только после 4-го сеанса плазмафереза. Следует обратить внимание, что в ходе госпитализации максимальные значения общего билирубина составили 634 мкмоль/л, прямого билирубина — 354 мкмоль/л, ЖК — 510 мкмоль/л, отмечены также транзиторные нарушения коагуляции (МНО — 1,57), свидетельствующие о тяжести эпизода обострения. Динамика основных клинических и лабораторных показателей представлена на рисунке 2. После завершения курса плазмафереза, дезинтоксикационной терапии и УДХК пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

По результатам наблюдений зарубежных коллег, терапия BRIC должна быть направлена

на купирование зуда УДХК, колестирамин, рифампицином, а при неэффективности последних возможно применение методов назобилиарного дренажа [15]. Терапия PFIC является более агрессивной, при некоторых вариантах сразу рассматривается необходимость выполнения шунтовых операций и в дальнейшем — ОТП [16]. У нашей пациентки в связи с нарастанием интенсивности зуда, желтухи и в дальнейшем, биохимической активности холестаза было принято решение о проведении плазмафереза, который вместе с консервативной терапией привел к разрешению эпизода обострения. Дальнейшая тактика ведения пациентки приведена ниже.

Обсуждение

Наследственные внутрипеченочные холестазы составляют группу заболеваний, характеризующихся нарушением функционирования генов, отвечающих за синтез белков — транспортеров билирубина, ЖК и других молекул, вследствие чего развиваются рецидивирующие приступы холестаза с повышением общего билирубина, прямого

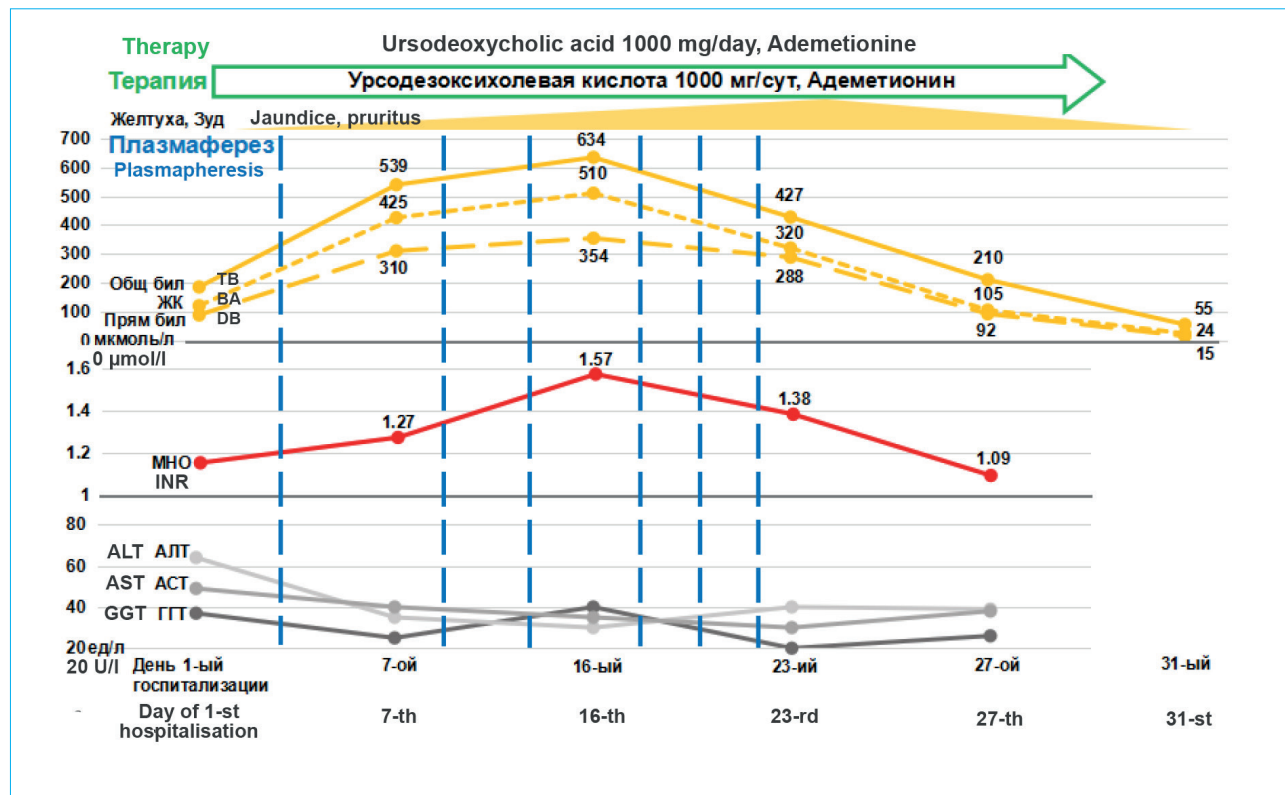


Рисунок 2. Динамика основных клинических и лабораторных параметров в ходе госпитализации. Общ. бил. — общий билирубин; ЖК — желчные кислоты; Прям. бил. — прямой билирубин; МНО — международное нормализованное отношение; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

Figure. 2. Major clinical and laboratory parameters during admission. TB — total bilirubin; BA — bile acids; DB — direct bilirubin; INR — international normalized ratio; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma glutamyl transferase

билирубина и ЖК [15]. К ним относятся BRIC 1-го и 2-го типов, PFIC 1–6-го типов и другие редкие заболевания (холестаза гренландских эскимосов) [17]. В общей популяции данные заболевания встречаются редко (1 на 50 000–100 000 человек), наследуются по аутосомно-рецессивному типу и обычно манифестируют в младенческом/детском возрасте [4]. У пациентов с BRIC течение заболевания зачастую не сопровождается выраженным повреждением печени, тогда как у пациентов с PFIC — неминуемо приводит к циррозу печени, необходимости выполнения шунтирующих желчеотток операций и/или ОТП [18]. У части пациентов с PFIC повышен риск гепатоцеллюлярной карциномы еще до формирования цирроза печени, а также могут присутствовать другие системные проявления в зависимости от типа: диарея, панкреатит при PFIC 1-го типа, холелитиаз при PFIC 2-го типа [19].

BRIC относится к наследственным холестатическим заболеваниям печени и характеризуется рецидивирующими эпизодами кожного зуда, желтухи с повышением билирубина в основном за счет прямой фракции и ЖК без развития фиброза и цирроза печени. Также стоит обратить внимание на то, что значения ГГТ обычно остаются в пределах референсных значений. Наиболее часто заболевание манифестирует в младенческом или раннем детском возрасте (как у нашей пациентки), поэтому важна широкая дифференциальная диагностика с другими причинами возникновения холестатического синдрома у детей [20].

Несмотря на то что течение BRIC обычно не сопровождается тяжелым фиброзом и циррозом печени, в литературе описаны случаи перехода BRIC в более злокачественный фенотип заболевания, учитывая связь обоих заболеваний с одними и теми же генами. В частности, в одной из работ описывают переход BRIC в агрессивный фенотип спустя 15–20 лет от момента постановки диагноза в первые годы жизни [21]. Авторы отмечают возникновение фиброза и цирроза печени по заключению гистологического исследования, тогда как в начале заболевания таких признаков не было. Нескольким пациентам в итоге потребовалось хирургическое вмешательство и/или трансплантация печени. Остальные на момент написания работы оставались на консервативной терапии. В другой работе также описывается случай трансформации течения BRIC в более злокачественный вариант, характерный для PFIC [22]. Интересно, что в этих работах отмечаются уникальные мутации, найденные у пациентов с переходом течения холестаза из «доброкачественного» в «прогрессирующее». Тем не менее реальную диагностическую значимость этих мутаций установить затруднительно. Считается, что фиброз и цирроз при прогрессии фенотипа BRIC в PFIC могут развиваться вследствие прооксидантного дозозависимого эффекта билирубина в гепатоцитах, вследствие чего

запускаются процессы перекисного окисления липидов, апоптоз гепатоцитов [23]. Желчные кислоты также могут оказывать токсическое действие путем индукции некроза и апоптоза гепатоцитов, перехода звездчатых клеток в миофибробласты, их активацию посредством факторов роста, Toll-like-рецепторов и запуск фиброгенеза [24]. Таким образом, BRIC и PFIC могут представлять одно заболевание с разной тяжестью проявления. Представляется перспективным выделение признаков, предсказывающих трансформацию доброкачественного фенотипа в прогрессирующий, у пациентов с BRIC наряду с выделением критериев прогрессирования фенотипа.

У нашей пациентки, учитывая увеличение частоты эпизодов обострения с течением времени (до 2 раз в год), более длительное тяжелое их разрешение с присоединением коагулопатии (в том числе во время нашей госпитализации), усиление кожного зуда и более высокие значения билирубина во время приступа (во время нашей госпитализации — до 600 мкмоль/л), неэффективность стандартной консервативной терапии и необходимость проведения плазмафереза, наиболее вероятен переход заболевания в более агрессивный фенотип, похожий на течение PFIC. Интересно, что с момента постановки диагноза в 2005 г. до определения трансформации фенотипа прошло около 15 лет, что соотносится с данными литературы [21].

Дальнейшая тактика ведения пациентки состоит в следующем:

— *регулярный скрининг: выполнение УЗИ ОБП и анализа на α -фетопротеин каждые 6 месяцев для скрининга новообразований печени, с учетом того, что у пациентов с PFIC2, который также ассоциирован с мутацией гена ABCB11, может быть повышен риск гепатоцеллюлярной карциномы;*

— *приглашение пациентки в период ремиссии на пункционную биопсию печени для оценки фибротических изменений печени и дальнейшего прогноза.*

Согласно клиническим рекомендациям РГА совместно с РОПИП, а также EASL по диагностике и лечению холестаза, была назначена терапия УДХК, в дальнейшем — рассмотрение вопроса о комбинированной терапии УДХК и колестирамином [4, 14]. В литературе описаны положительные результаты комбинированной терапии УДХК в сочетании с колестирамином, которая приводила к длительной ремиссии основного заболевания [25, 26];

— *прием УДХК (гидрофильная ЖК) в непрерывном режиме в дозе 15 мг/кг/сут. длительно. Считается, что основные эффекты, за счет которых УДХК может быть полезна, заключаются в холеретическом (осуществляющемся за счет пост-транскрипционных механизмов, увеличивающих синтез и встраивание в мембрану белков-транспортеров),*

цитопротективным (модифицирует состав желчи, снижая количество гидрофобных ЖК и их повреждающее действие), противоапоптотном (подавление апоптоза вследствие действия в митохондриях) и модифицирующем микробиоту кишечника (снижение количества маркеров воспаления) действиях [27, 28]. В литературе также описан положительный опыт применения УДХК при наследственном холестазае [29], хотя и не у всех пациентов;

– в дальнейшем планируется назначение колестирамина (ионообменной смолы) длительно с повышением дозы до максимально переносимой в моменты усиления кожного зуда. Колестирамин, связывая большую часть ЖК, препятствует энтерогепатической циркуляции ЖК, избыток которых является одним из ключевых патофизиологических механизмов

обострения при наследственном холестазае, вызывающим дисфункцию гепатоцитов, ухудшение желтухи и кожного зуда [30, 31]. В работах многих авторов также описан положительный опыт применения колестирамина [32].

Заклучение

Настоящее наблюдение представляет клиническую картину перехода «доброкачественного» фенотипа течения внутрипеченочного холестаза в более агрессивный, «злокачественный» фенотип, характерный больше для прогрессирующего внутрипеченочного холестаза, и особенностей его терапии. Продемонстрирована важность проведения широкого дифференциального диагноза холестатического синдрома, подчеркивается значимость регулярного наблюдения таких пациентов.

Литература / References

1. Brumbaugh D., Mack C. Conjugated hyperbilirubinemia in children. *Pediatr Rev.* 2012;33(7):291–302. DOI: 10.1542/pir.33-7-291
2. Karpen S.J. Pediatric cholestasis: Epidemiology, genetics, diagnosis, and current management. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15(3):119–5. DOI: 10.1002/cld.895
3. Вольнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С., Потанов А.С., Геворкян А.И., Смирнов И.Е., Никитин А.В. и др. Особенности ранней диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. *Российский педиатрический журнал.* 2016;19(6):332–8. [Volynets G.V., Namazova-Baranova L.S., Potanov A.S., Gevorgyan A.I., Smirnov I.E., Nikitin A.V., et al. Features of early diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). *Russian Pediatric Journal.* 2016;19(6):332–8 (In Russ.]. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19-6-332-338
4. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;2(25):41–57. [Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Maev I.V., et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;2(25):41–57 (In Russ.)].
5. Alrefai W.A., Gill R.K. Bile acid transporters: Structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res.* 2007;24(10):1803–23. DOI: 10.1007/s11095-007-9289-1
6. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: A review. *Liver Int.* 2008;28(5):592–605. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x
7. Mehta S., Kumar K., Bhardwaj R., Malhotra S., Goyal N., Sibal A. Progressive familial intrahepatic cholestasis: A study in children from a Liver Transplant Center in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):454–60. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.06.006
8. Baker A., Kerkar N., Todorova L., Kamath B.M., Houwen R.H.J. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepat Gastroenterol.* 2019;43(1):20–36. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.07.010
9. Pampols T. Inherited metabolic rare disease. In: Posada De La Paz M., Groft S.C. (Eds). *Rare diseases epidemiology. Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2010;686:397–431. DOI: 10.1007/978-90-481-9485-8_23
10. Luketic V.A., Shiffman M.L. Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 1999;3(3):509–28. DOI: 10.1016/s1089-3261(05)70083-0
11. Chen HL., Wu SH., Hsu SH., Liou BY., Chen HL., Chang MH. Jaundice revisited: Recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):75. DOI: 10.1186/s12929-018-0475-8
12. Phillips J., Henderson A.C. Hemolytic anemia: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018;98(6):354–61.
13. Brites D., Silva R., Brito A. Effect of bilirubin on erythrocyte shape and haemolysis, under hypotonic, aggregating or non-aggregating conditions, and correlation with cell age. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57(4):337–49. DOI: 10.3109/00365519709099407
14. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
15. Stapelbroek J.M., van Erpecum K.J., Klomp L.W.J., Houwen R.H.J. Liver disease associated with canalicular transport defects: Current and future therapies. *J Hepatol.* 2010;52(2):258–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.012
16. Masahata K., Ueno T., Bessho K., Kodama T., Tsukada R., Saka R., et al. Clinical outcomes of surgical management for rare types of progressive familial intrahepatic cholestasis: A case series. *Surg Case Reports.* 2022;8(1):10. DOI: 10.1186/s40792-022-01365-1
17. Vinayagamoorthy V., Srivastava A., Sen Sarma M. Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2021;13(12):2024–38. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.2024
18. Bull L.N., Thompson R.J. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):657–69. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.003
19. Amer S., Hajira A. A comprehensive review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Genetic disorders of hepatocanalicular transporters. *Gastroenterology Res.* 2014;7(2):39–43. DOI: 10.14740/gr609e
20. Folvik G., Hilde O., Helge G.O. Benign recurrent intrahepatic cholestasis: Review and long-term follow-up of five cases. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(4):482–8. DOI: 10.3109/00365521.2011.650191
21. van Ooteghem N.A.M., Klomp L.W.J., van Berge-Henegouwen G.P., Houwen R.H.J. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: Low GGT cholestasis is a clinical

- continuum. *J Hepatol.* 2002;36(3):439–43. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00299-9
22. Pawlikowska L., Strautnieks S., Jankowska I., Czubkowski P., Emerick K., Antoniou A., et al. Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol.* 2011;53(1):170–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.034
 23. Bianco A., Dvořák A., Capková N., Gironde C., Tirielli C., Furger C., et al. The extent of intracellular accumulation of bilirubin determines its anti- or pro-oxidant effect. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8101. DOI: 10.3390/ijms21218101
 24. Pereira T.N., Walsh M.J., Lewindon P.J., Ramm G.A. Paediatric cholestatic liver disease: Diagnosis, assessment of disease progression and mechanisms of fibrogenesis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2010;1(2):69–84. DOI: 10.4291/wjgp.v1.i2.69
 25. Koukouloti E., Ziagaki A., Weber S.N., Lammert F., Berg T. Long-term colestyramine treatment prevents cholestatic attacks in refractory benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 disease. *Hepatology.* 2021;74(1):522–4. DOI: 10.1002/hep.31671
 26. Düll M.M., Kremer A.E. Newer approaches to the management of pruritus in cholestatic liver disease. *Curr Hepatol Reports.* 2020;19(2):86–95. DOI: 10.1007/s11901-020-00517-x
 27. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(6):318–28. DOI: 10.1038/ncpgasthep0521
 28. Kim D.J., Yoon S., Ji S.C., Yang J., Kim Y.K., Lee S., et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction. *Sci Rep.* 2018;8(1):11874. DOI: 10.1038/s41598-018-30349-1
 29. Suzuki H., Arinaga-Hino T., Sano T., Mihara Y., Kusano H., Mizuochi T., et al. Case report: A rare case of benign recurrent intrahepatic cholestasis-type 1 with a novel heterozygous pathogenic variant of *ATP8B1*. *Front Medicine (Lausanne).* 2022;9:891659. DOI: 10.3389/fmed.2022.891659
 30. Rust C., Sauter G.H., Oswald M., Büttner J., Kulak-Ublick G.A., Paumgartner G., et al. Effect of colestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(2):135–9. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00606.x
 31. Kriegermeier A., Green R. Pediatric cholestatic liver disease: Review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:149. DOI: 10.3389/fmed.2020.00149
 32. Kumar P., Charaniya R., Ahuja A., Mittal S., Sahoo R. Benign recurrent intrahepatic cholestasis in a young adult. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(6):OD01–2. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18917.7924

Сведения об авторах

Нежданов Кирилл Сергеевич* — врач-терапевт, гастроэнтеролог, аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова». Контактная информация: cyril.nezhdanov@gmail.com; 119192, г. Москва, Ломоносовский пр., 27, корп. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9558-363X>

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: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Шульпекова Юлия Олеговна — 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: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Островская Анна Сергеевна — врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

Information about the authors

Kirill S. Nezhdanov* — Internal Medicine Physician, Gastroenterologist, Postgraduate, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University. Contact information: cyril.nezhdanov@gmail.com; 117192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9558-363X>

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Yulia O. Shulpekova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Anna S. Ostrovskaya — Physician of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

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

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

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

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

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

Поступила: 31.05.2022 Принята: 31.10.2022 Опубликована: 30.06.2023
Submitted: 31.05.2022 Accepted: 31.10.2022 Published: 30.06.2023



A 19-year-old Patient with Recurrent Pruritus and Jaundice

Kirill S. Nezhdanov^{1,*}, Elena N. Shirokova², Yuliya O. Shulpekova², Anna S. Ostrovskaya², Maria S. Zharkova², Vladimir T. Ivashkin²

¹ Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

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

Aim: to highlight the importance of broad differential diagnosis and possibility of conversion of benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 into more aggressive clinical phenotype.

Key points. A 19-year-old female patient was admitted to the Clinic with skin pruritus, jaundice, dark urine, clay-colored stool, and general fatigue. Past medical history was significant for recurrent aforementioned symptoms since 3 years old, that relapsed every 1–2 years and were usually ameliorated with conservative therapy. During recent years, frequency of relapses and recovery period increased, at the same time effectiveness of medical therapy decreased. Blood chemistry results revealed an elevation of total bilirubin (up to 634 $\mu\text{mol/L}$), direct bilirubin (up to 354 $\mu\text{mol/L}$), bile acids (up to 510 $\mu\text{mol/L}$) and normal gamma glutamyl transferase level. Workup was negative for viral hepatitis, autoimmune liver diseases, obstructive choledochal lesions, storage diseases, although mutation in gene *ABCB11* was found. Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 was diagnosed. Following conservative therapy and plasmapheresis, jaundice and skin pruritus significantly diminished, levels of bilirubin and bile acids normalized. Regular follow up, liver biopsy and measures for relapse prevention given clinical features of aggressive phenotype were recommended.

Conclusion. Identification of etiology of cholestatic liver diseases requires broad differential diagnosis. Clinical course of patients with benign recurrent intrahepatic cholestasis may transform into aggressive phenotype, reminiscent of progressive familial intrahepatic cholestasis.

Keywords: cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis, progressive familial intrahepatic cholestasis, *ABCB11*, plasmapheresis, ursodeoxycholic acid

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

For citation: Nezhdanov K.S., Shirokova E.N., Shulpekova Yu.O., Ostrovskaya A.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. A 19-year-old Patient with Recurrent Pruritus and Jaundice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):66–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-66-75>

Пациентка 19 лет с рецидивирующим кожным зудом и желтухой

К.С. Нежданов^{1,*}, Е.Н. Широкова², Ю.О. Шульпекова², А.С. Островская², М.С. Жаркова², В.Т. Ивашкин²

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

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

Цель: подчеркнуть важность дифференциальной диагностики при холестазах и продемонстрировать возможность перехода доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза 2-го типа в прогрессирующий фенотип.

Основные положения. Пациентка, 19 лет при поступлении в Клинику предъявляла жалобы на кожный зуд, желтуху, потемнение мочи, посветление кала и общую слабость. Из анамнеза известно, что данные жалобы впервые возникли в возрасте 3 лет, разрешились на фоне консервативной терапии в течение недели и рецидивировали с частотой 1 раз в 1–2 года. В последние несколько лет количество эпизодов обострения и время их разрешения увеличились, снизилась эффективность консервативной терапии. В анализах отмечались гипербилирубинемия (до 634 мкмоль/л), повышение уровня прямого билирубина (до 354 мкмоль/л) и желчных кислот (до 510 мкмоль/л) при нормальных значениях гамма-глутамилтранспептидазы. При обследовании исключены вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, болезни накопления, поражение желчных протоков, выявлена мутация гена *ABCB11*. Установлен диагноз доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза 2-го типа. На фоне консервативной терапии и плазмафереза отмечен регресс желтухи, кожного зуда, нормализация уровня билирубина, желчных кислот. Планируются скрининговые мероприятия, биопсия печени, противорецидивная терапия с учетом признаков утяжеления течения доброкачественного холестаза.

Закключение. Холестатические заболевания печени требуют проведения широкого дифференциального диагноза. Течение заболевания у пациентов с доброкачественным рецидивирующим внутрипеченочным холестазом может переходить в более тяжелую форму, характерную для прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза.

Ключевые слова: холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, *ABCB11*, плазмаферез, урсодезоксихолевая кислота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нежданов К.С., Широкова Е.Н., Шульпекова Ю.О., Островская А.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Пациентка 19 лет с рецидивирующим кожным зудом и желтухой. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):66–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-66-75>

Patient A., a 19-year-old female was admitted to Clinic with skin pruritus, aggravated at nighttime, jaundice of skin and eyes, dark urine, clay-colored stool and general fatigue. Past medical history revealed similar symptoms initially manifested during childhood, when she was 3 years old (2005). She was admitted to a hospital where viral hepatitis (negative serologic markers of hepatitis A, B and C), autoimmune liver diseases (negative anti-nuclear antibodies (ANA), antimitochondrial antibodies (AMA), smooth muscle antibodies (SMA), antibodies to soluble liver antigen/liver-pancreas (SLA/LP), liver kidney microsomal antibodies (LKM)) and hereditary storage diseases (normal serum ceruloplasmin, 24-h urinary copper, alpha-1 antitrypsin and iron turnover) were excluded. The results of liver ultrasound, upper endoscopy and computed tomography of abdomen with contrast enhancement were unrevealing. Laboratory results reported a drastic elevation of total bilirubin up to 200 $\mu\text{mol/L}$ (normal values – up to 21 $\mu\text{mol/L}$), direct bilirubin – up to 125 $\mu\text{mol/L}$ (normal values – up to 6.0 $\mu\text{mol/L}$), and normal levels of liver aspartate and alanine aminotransferases (AST, ALT) and gamma glutamyl transpeptidase (GGT). Synthetic liver function was preserved (total protein and albumin within reference values) and no coagulation abnormalities were noted (normal international normalized ratio (INR) and prothrombin index). Full blood count and urinalysis were also unremarkable. At that time, she was diagnosed with cholestatic hepatitis of uncertain aetiology, treated medically with supportive therapy and improved within one week with regression of jaundice, pruritus and bilirubin levels normalization.

Differential diagnosis of cholestasis in children is broad and includes not only traditional causes of cholestatic hepatitis in adults (viral hepatitis, autoimmune liver diseases, drug induced liver injury), but also specific bile duct diseases (biliary atresia, choledochal cyst, neoplasia), endocrine disorders (hypothyroidism, hypopituitarism) and hereditary storage diseases (tyrosinemia, galactosemia, sphingolipidoses, mucopolysaccharidoses, peroxisomal diseases) [1]. Among the most prevalent causes

of cholestasis in young children (cholestasis in newborn will not be discussed) are hereditary storage diseases, infections (viral hepatitis, adenovirus, cytomegalovirus, toxoplasma), biliary diseases and idiopathic cholestasis (in up to 25 % of all cases) [2]. Considering the age of symptoms manifestation in our patient we should exclude both adults' and children's cholestasis causes. Apart from that, in the first place, we must distinguish between intrahepatic and extrahepatic cholestasis, the latter triggered by bile ducts obstruction [3]. In our patient bile duct obstruction by liver ultrasound (although magnetic resonance cholangiopancreatography was not conducted), viral and autoimmune hepatitis, hereditary storage diseases were excluded and there was no stigma of hereditary diseases. Blood workup revealed cholestasis with predominantly direct hyperbilirubinemia and normal GGT, AST and ALT values. Therefore, our patient had intrahepatic cholestasis with normal GGT values, which might have helped with the right diagnosis already at the time of first admission and will be discussed later. However, her condition was interpreted as idiopathic cholestasis.

Future disease course was characterized by similar exacerbations of cholestasis with direct hyperbilirubinemia, normal GGT, AST, ALT values and jaundice with pruritus once every 1–2 years until the year 2015. During every exacerbation viral hepatitis, autoimmune liver diseases and storage diseases were excluded, MRCP with normal intra- and extrahepatic bile ducts was conducted several times. In 2015 laparoscopic liver biopsy was performed, which revealed “intrahepatic, intracellular cholestasis and acute cholangitis in resolution stage”. Starting from 2015 ursodeoxycholic acid (UDCA) in dose 15 mg/kg/day was prescribed, although our patient did not take it on a regular basis. Subsequent disease course was highlighted by increased frequency of exacerbations, higher levels of total bilirubin (up to 400–500 $\mu\text{mol/L}$) during cholestasis and longer recovery periods. In 2017 a proposition of a genetic basis of disease was suggested and genetic analysis for mutations in *ABCB11* gene, associated with benign recurrent intrahepatic

cholestasis (BRIC) type 2 and progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) type 2, was positive.

One of the most important diagnostic clinical clues of cholestasis in children and adults is GGT levels, which allows distinction of cholestasis with normal GGT levels (BRIC, PFIC1–2, inborn defects of bile acid synthesis, Dubin – Johnson and Rotor syndromes, USP35 cholestasis, arthrogyriposis – renal dysfunction – cholestasis) and increased GGT levels (biliary atresia, Alagille syndrome, sclerosing cholangitis, alpha-1 antitrypsin deficiency, PFIC 3, cystic fibrosis, viral hepatitis, drug induced liver injury, citrin deficiency, etc.) [4]. Every exacerbation of cholestasis in our patient was characterized by direct hyperbilirubinemia and normal GGT values, which substantially narrows differential diagnosis down to hereditary intrahepatic cholestasis. The results of liver biopsy were also required to exclude storage and metabolic diseases (specifically inclusions in macrophages), congenital fibrosis. Thereafter MRCP confirmed patency of bile ducts and diagnosis of intrahepatic cholestasis. The essential diagnostic part was genetic evaluation for mutations in genes, associated with hereditary cholestatic diseases [5, 6]. Transport proteins of bile acids and other molecules, associated with hereditary intrahepatic cholestasis are presented in Figure 1. Genetic evaluation allows confirmation of diagnosis and conduction of differential diagnosis among other forms of hereditary intrahepatic cholestasis. Identification of mutated genes and cholestasis type provides valuable information, predicting possibility of response to medical therapy, prognosis, risk of hepatocellular carcinoma (HCC) and orthotopic liver transplantation (OLT) necessity [7]. Our patient had mutations in the ABCB11 gene, associated with BRIC2 and PFIC2. Discussion of clinical diagnosis is provided below.

During ordinary bout of cholestasis with jaundice and pruritus our patient A. was admitted to the Clinic for medical therapy, liver function evaluation, confirmation of diagnosis, prognosis, and further treatment determination.

Anamnesis vitae and anamnesis morbi were unremarkable: patient A. was born in 2002, lived in favourable socio-economic conditions without any milestone lags or significant diseases throughout childhood, except for rubella and chickenpox, did not consume alcohol or smoke and didn't have any allergies. Menarche was at the age of 13, menstrual cycle was non-regular, 32–42 days with heavy menses, nulligravida. She did not recall any chronic diseases in her family – mother of 48 years old and father of 52 years old were healthy, grandparents also did not have any liver diseases.

When considering a possibility of hereditary cholestatic diseases, the crucial part in patient evaluation is careful meticulous history taking, with special attention to growth retardation during childhood and family history. Hereditary cholestatic diseases might cause growth retardation, which serves as an important clinical clue and influences prognosis [8]. The results of the studies demonstrated that children with growth retardation have less favourable prognosis in comparison with children with normal development. Hereditary metabolic and storage diseases, cholestatic diseases usually follow autosomal-recessive pattern of inheritance, which signifies a manifestation of a disease in parents or in children [9]. Our patient did not have any milestones delays, which confirms a benign disease course, and has an unremarkable family history, which indicates a recessive pattern of inheritance.

Physical examination revealed stable general status, jaundiced dried skin and mucous membranes, marks from scratches on an anterior surface of right and left shins. BMI – 24 kg/m², temperature – 36,6 °C, no peripheral lymphadenopathy. Cardiovascular examination was unremarkable with normal S1, S2 and rhythm, no murmurs or rubs, heart rate – 75 bpm, and blood pressure – 118/80 mmHg. Pulmonary auscultation was also unremarkable with normal breathing sounds and clear lungs bilaterally, respiratory rate – 16 per minute. The abdomen was soft, non-tender in all quadrants during palpation, non-distended, liver size within normal limits, no splenomegaly and ascites, negative peritoneal signs. Stool was clay-colored, regular, 3–4 by Bristol scale, no pathologic inclusions. No dysuria signs with unremarkable kidney percussion.

Therefore, considering implementation of BRIC criteria, proposed by A. Velimir et al. (Table 1), anamnesis morbi, preserved synthetic liver function and results of the genetic investigation (mutation of ABCB11 gene) our patient was initially diagnosed with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 [10].

During admission full blood count, coagulation parameters, urinalysis and stool studies were unremarkable. Complete metabolic panel revealed increased levels of total bilirubin 185 umol/L (normal levels – up to 21 umol/L), direct bilirubin – 88 umol/L (normal levels – up to 5.1 umol/L), bile acids – 120 umol/L (normal levels – up to 10 umol/L), AST – 49 U/L (normal levels – up to 34 U/L), ALT – 64 U/L (normal levels – up to 49 U/L) with normal values of GGT, albumin, ceruloplasmin, lactate dehydrogenase (LDH), total cholesterol and iron turnover.

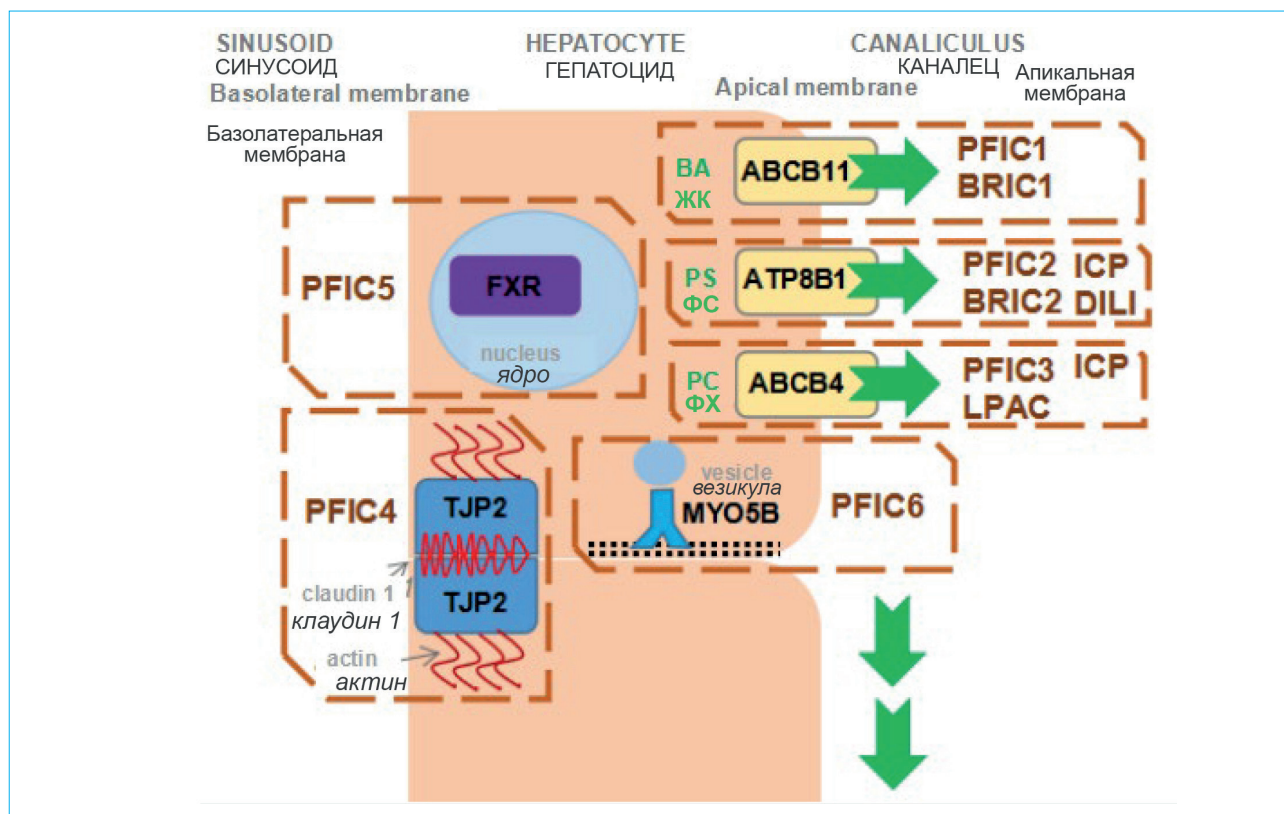


Figure 1. Transport proteins of bile acids, bilirubin and other substances, which together comprise the bile, and diseases, associated with them. *ABCB11* – ATP-binding cassette, sub-family B member 11; *ATP8B1* – ATPase Phospholipid, Transporting 8B1; *ABCB4* – ATP-binding cassette, sub-family B member 4; TJP2 – tight junction protein 2; FXR – farnesoid X receptor; MYO5B – myosin V type protein. Diseases, associated with transporters and other proteins, highlighted by dotted frames. PFIC – progressive familial intrahepatic cholestasis; BRIC – benign recurrent intrahepatic cholestasis; ICP – intrahepatic cholestasis of pregnancy; LPAC – low phospholipid associated cholestasis; DILI – drug induced liver injury; BA – bile acids; PS – phosphatidylserine; PC – phosphatidylcholine

Рисунок 1. Белки-транспортёры желчных кислот, билирубина и других веществ, входящих в состав желчи, и связанные с ними заболевания. *ABCB11* (ATP-binding cassette, sub-family B member 11), *ATP8B1* (ATPase Phospholipid Transporting 8B1), *ABCB4* (ATP-binding cassette, sub-family B member 4) – белки-транспортёры желчных кислот, фосфатидилсерина и фосфатидилхолина соответственно; TJP2 (tight junction protein 2) – белок, входящий в состав плотного контакта между клетками; FXR (farnesoid X receptor) – ядерный рецептор желчных кислот, регулирующий активность генов; MYO5B (myosin VB) – транспортный белок миозин. Пунктирной рамкой обозначены заболевания, связанные с транспортёрами и другими белками. PFIC – прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз; BRIC – доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз; ICP – внутрипеченочный холестаз беременных; LPAC – холелитиаз, ассоциированный с низкими фосфолипидами; DILI – лекарственно-индуцированное поражение печени; ЖК – желчные кислоты; ФС – фосфатидилсерин; ФХ – фосфатидилхолин

Abdominal ultrasound demonstrated insignificant liver enlargement with increased parenchymal echogenicity, normal diameter of portal and splenic veins and no ascites. More than that no esophageal varices were identified on upper endoscopy, gastric and duodenal mucosa was unaltered, Vater's papilla looked normal, though a little duodenogastric bile reflux was noted.

Differential diagnosis of cholestatic syndrome should be guided not only by an increase in alkaline phosphatase and GGT, but also by other markers of jaundice – bilirubin fractions

predominance and levels of bile acids. In particular, patients with BRIC usually have primarily direct hyperbilirubinemia with elevation of bile acids, caused by alteration of bile acid transporters. Interestingly, patients with PFIC too have increased values of direct bilirubin and bile acids, though in bile acid synthesis defects levels of bile acids usually stays normal or diminishes [11]. Nonetheless, some patients with BRIC have increased levels of indirect bilirubin, which prompts exclusion of other aetiologies. Indirect hyperbilirubinemia may be caused by

Table 1. Diagnostic criteria of benign recurrent intrahepatic cholestasis (all criteria should be fulfilled)
Таблица 1. Критерии диагноза доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза (требуется соблюдение всех критериев)

Diagnostic criteria of benign recurrent intrahepatic cholestasis Критерии диагноза доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза
<ul style="list-style-type: none"> – at least two episodes of jaundice separated by a symptom-free interval lasting several months to years; – laboratory values consistent with intrahepatic cholestasis; – severe pruritus secondary to cholestasis; – liver histology demonstrating centrilobular cholestasis; – normal intrahepatic and extrahepatic bile ducts confirmed by cholangiography; – absence of factors known to be associated with cholestasis. <ul style="list-style-type: none"> – не менее двух эпизодов желтухи с асимптоматичным периодом от месяцев до года; – лабораторная картина холестаза; – выраженный кожный зуд; – отсутствие структурной патологии внутри- и внепеченочных желчных протоков по МРХПГ; – центролобулярный холестаз по гистологии; – отсутствие других причин, объясняющих холестаз.

increased production of bilirubin (in haemolysis autoimmune or Coombs-negative, related to hemoglobinopathies, fermentopathies, erythrocyte membrane defects), impaired bilirubin uptake (congestive heart failure, vascular malformations) and altered conjugation of bilirubin in liver (Gilbert's syndrome and Crigler – Najjar syndrome type 1 and 2) [6]. In adult patients primarily anaemia with increased reticulocyte index of more than 2.5, increased LDH, decreased haptoglobin, abnormal erythrocytes (schistocytes, spherocytes) and hemosiderinuria [12]. Our patient during exacerbation episodes never had any signs of haemolysis, as in current admission. Most probably, indirect hyperbilirubinemia might be explained by transient hepatocyte and transport protein dysfunction, associated with bilirubin metabolism. Apart from that, high levels of bilirubin may destabilize erythrocyte membrane and cause haemolysis [13].

Consequently, considering anamnesis morbi, patient's complaints, results of physical examination and additional methods of evaluation, in accordance with the guidelines on diagnostics and treatment of cholestasis by Russian Gastroenterological Association (RGA) in conjunction with Russian Society for the Study of the Liver Diseases (RSSLD) [4] and guidelines on management of cholestatic liver diseases by European Association for the Study of the Liver (EASL) [14], our patient was diagnosed with benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 (BRIC2).

Supportive therapy and UDCA 750 mg/day were initiated on admission. However, despite aforementioned therapy during first days of admission skin pruritus and jaundice substantially increased, which prompted management with plasmapheresis. It took 6 sessions of plasmapheresis for almost complete resolution of symptoms and only after the 4th session a positive

dynamic in clinical (skin pruritus and jaundice) and laboratory (bilirubin, bile acids) parameters became obvious. It should be noted that during admission maximal levels of total bilirubin was 634 $\mu\text{mol/L}$, direct bilirubin – 354 $\mu\text{mol/L}$, bile acids – 510 $\mu\text{mol/L}$, transient coagulation disorders (INR – 1.57) which suggested severity of BRIC2 exacerbation episode. Dynamics of major clinical and laboratory parameters during hospitalization are depicted in Figure 2. After plasmapheresis cessation, UDCA, and supportive therapy completion our patient was discharged in a satisfactory condition.

Based on the results of the studies of our colleagues, therapy in BRIC should focus on pruritus alleviation with UDCA, cholestyramine, rifampicin and, if ineffective, nasobiliary drainage [15]. PFIC therapy is usually more aggressive, where bypass operations and OLT might be a necessity [16]. Considering our patient had intensifying jaundice and pruritus with an elevation of cholestatic biochemical activity we decided to conduct a plasmapheresis, which, with concurrent medical therapy, resulted in symptoms improvement. Further treatment is listed below.

Discussion

Hereditary intrahepatic cholestasis comprises a group of diseases characterized by mutation in genes, associated with function of bilirubin and bile acids transport proteins, that results in recurrent cholestatic bouts with hyperbilirubinemia with primarily direct hyperbilirubinemia and elevation in bile acids [15]. This group includes BRIC type 1 and 2, PFIC types 1–6 and other rare diseases (cholestasis in Greenland Eskimo) [17]. Hereditary intrahepatic cholestasis rarely encountered in general population, inherited via autosomal-recessive pathway, and usually manifest

in childhood [4]. Patients with BRIC almost always have benign clinical course with no permanent liver damage, whereas patients with PFIC will inevitably develop liver cirrhosis and require bile duct bypass surgery or OLT [18]. Some patients with PFIC have extrahepatic manifestations, such as diarrhea, pancreatitis in PFIC type 1 and cholelithiasis in PFIC type 2 [19].

BRIC is a subtype of hereditary cholestatic diseases and is characterized by recurrent episodes of skin pruritus, jaundice, and direct hyperbilirubinemia with bile acid elevation without development of liver fibrosis and cirrhosis. It should be noted that GGT levels are usually within normal limits. The disease usually manifests in newborns and young children (as in our patient), which justifies broad differential diagnosis with other cholestatic diseases in children [20].

Although BRIC usually does not cause severe fibrosis and cirrhosis, there are some case reports of transformation of BRIC into more aggressive phenotype, taking into account similar genetic basis. For example, in one study authors describe

BRIC transformation after 15–20 years from the diagnosis [21]. The authors declared fibrosis and cirrhosis development by histological analysis, despite the fact that initially patients' parenchyma was normal. Several patients eventually required surgery and/or OLT, meanwhile the rest of them were treated medically. In another study the authors describe the case of BRIC transformation into more aggressive phenotype, typical for PFIC [22]. Interestingly, in all these works, authors stressed out that patients with phenotype transformation from "benign" to "progressive" had unique mutations in genes. Nonetheless, diagnostic significance of these mutations is uncertain.

It is well known that fibrosis and cirrhosis during progression from BRIC to PFIC may develop due to prooxidant dose-dependant effect of bilirubin in hepatocytes, that induces lipid peroxidation cascade and hepatocyte apoptosis [23]. Bile acids may too have toxic effects by triggering necrosis and apoptosis of hepatocytes, stellate cells conversion into myofibroblasts and activation of the latter with growth factors, Toll-like receptors

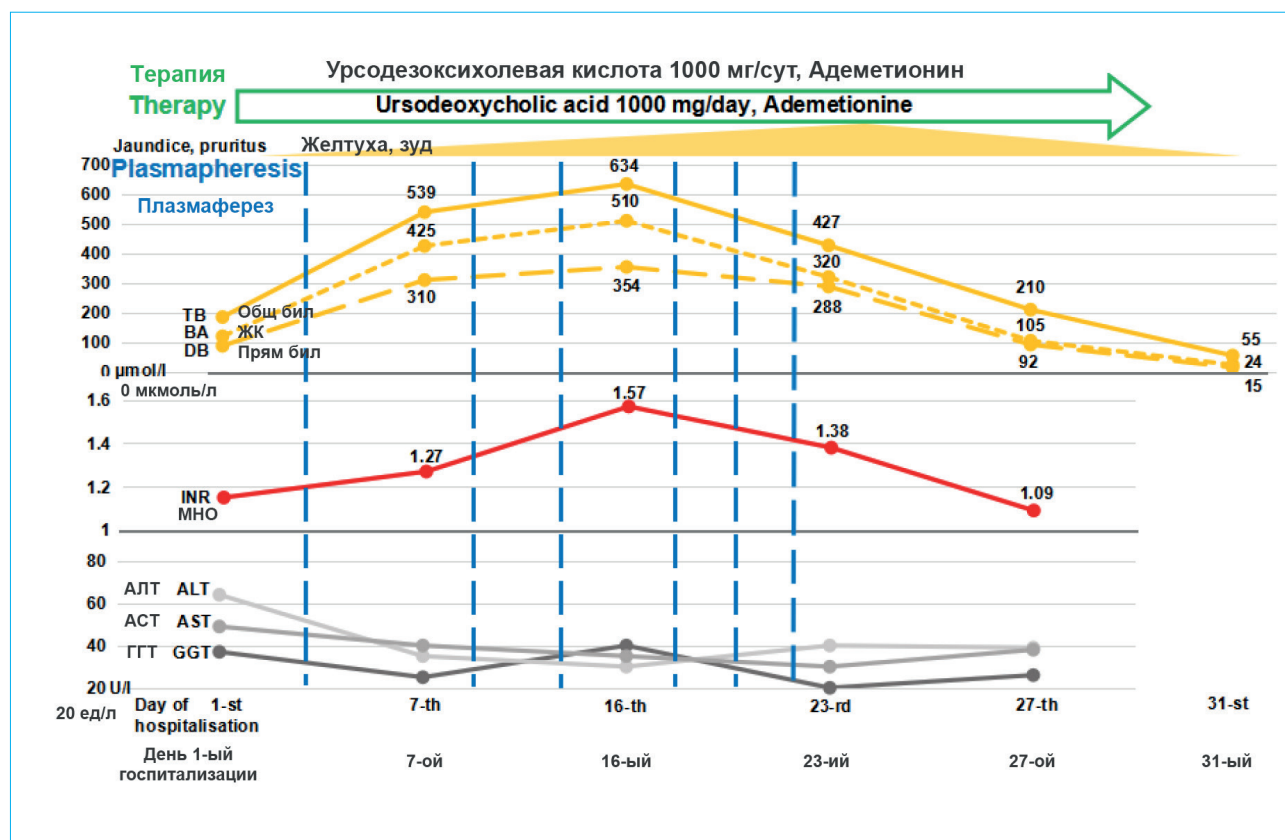


Figure 2. Major clinical and laboratory parameters during admission. TB – total bilirubin; BA – bile acids; DB – direct bilirubin; INR – international normalized ratio; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGT – gamma glutamyl transferase

Рисунок 2. Динамика основных клинических и лабораторных параметров в ходе госпитализации. Общ. бил. – общий билирубин; ЖК – желчные кислоты; Прямы. бил. – прямой билирубин; МНО – международное нормализованное отношение; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

and fibrogenesis [24]. Therefore, BRIC and PFIC may represent the spectrum of the same disease but with different severity. It might be promising to identify criteria of phenotype progression and risk factors, predicting transformation of the phenotype into progressive one in patients with BRIC.

Considering increase in severity and frequency of exacerbations (up to 2 bouts per year), more protracted resolution of exacerbations with transient coagulopathy (including current admission), intensification of skin pruritus and higher levels of bilirubin during exacerbations (600 $\mu\text{mol/L}$ during current admission), ineffectiveness of standard medical therapy and plasmapheresis necessity, we suspect transformation of BRIC into more aggressive phenotype resembling PFIC. Interestingly, since diagnosis of BRIC in 2005 till transformation of phenotype 15 years passed, that complies with studies results [21].

Future medical tactic is provided below:

– regular screening: implementation of abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein analysis every 6 months for liver neoplasm screening, taking into account patients with PFIC2 and ABCB11 mutations may have an increased hepatocellular carcinoma risk;

– liver biopsy execution during remission period for evaluation of fibrotic changes and future prognosis.

In accordance with the clinical guidelines on diagnostics and treatment of cholestasis of RGA in collaboration with RSSLD, EASL guidelines therapy with UDCA was initiated, with future discussion on combined treatment with cholestyramine + UDCA [4, 14], taking into account published results of long-term remission on this therapy [25, 26];

– continuous intake of UDCA (hydrophilic bile acid) 15 mg/kg/day. It is suggested that UDCA exerts positive effects via choleric (by post-transcription mechanics, increasing synthesis and inclusion in membrane transport proteins), cytoprotective (by modifying bile mixture, lowering hydrophobic bile acids and their damage), antiapoptotic (by apoptosis suppression in mitochondria) and gut microbiota modification (by decreasing inflammatory markers) actions [27, 28]. On top of it, there are some positive published results of UDCA management in hereditary cholestasis [29];

– long-term cholestyramine (ion exchange resin) treatment is planned in the future with maximal tolerated dose in pruritus exacerbations. Cholestyramine, while binding most of bile acids, prevents enterohepatic circulation of bile acids, which in excessive amounts contribute to hepatocyte dysfunction, jaundice, and skin pruritus deterioration [30, 31]. More than that, some published studies with positive outcomes advocate for cholestyramine treatment [32].

Conclusion

We submitted an original case with representation of broad differential diagnosis of cholestatic syndrome, description of transmission from “benign” intrahepatic cholestasis phenotype to more aggressive, “malignant” phenotype more reminiscent of progressive intrahepatic cholestasis and its therapy. Our clinical case stresses the importance of vast differential diagnosis of cholestatic syndrome, demonstrates the significance of regular follow up and compliance with the guidelines on diagnostics and treatment of cholestasis by RGA in conjunction with RSSLD.

References / Литература

1. *Brumbaugh D., Mack C.* Conjugated hyperbilirubinemia in children. *Pediatr Rev.* 2012;33(7):291–302. DOI: 10.1542/pir.33-7-291
2. *Karpen S.J.* Pediatric cholestasis: Epidemiology, genetics, diagnosis, and current management. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2020;15(3):119–5. DOI: 10.1002/cld.895
3. *Вольнец Г.В., Намазова-Баранова Л.С., Потанов А.С., Георгян А.И., Смирнов И.Е., Никитин А.В. и др.* Особенности ранней диагностики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза. *Российский педиатрический журнал.* 2016;19(6):332–8. [Volynets G.V., Namazova-Baranova L.S., Potanov A.S., Gevorgyan A.K., Smirnov I.E., Nikitin A.V., et al. Features of early diagnosis of progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC). *Russian Pediatric Journal.* 2016;19(6):332–8 (In Russ.)]. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19-6-332-338
4. *Ивашкин В.Т., Широква Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015;2(25):41–57. [Ivashkin V.T., Shirokova E.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Maev I.V., et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2015;2(25):41–57 (In Russ.)].
5. *Alrefai W.A., Gill R.K.* Bile acid transporters: Structure, function, regulation and pathophysiological implications. *Pharm Res.* 2007;24(10):1803–23. DOI: 10.1007/s11095-007-9289-1
6. *Feverly J.* Bilirubin in clinical practice: A review. *Liver Int.* 2008;28(5):592–605. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x
7. *Mehta S., Kumar K., Bhardwaj R., Malhotra S., Goyal N., Sibal A.* Progressive familial intrahepatic cholestasis: A study in children from a Liver Transplant Center in India. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(2):454–60. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.06.006
8. *Baker A., Kerkar N., Todorova L., Kamath B.M., Houwen R.H.J.* Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepat Gastroenterol.* 2019;43(1):20–36. DOI: 10.1016/j.clinre.2018.07.010
9. *Pampols T.* Inherited metabolic rare disease. In: Posada De La Paz M., Groft S.C. (Eds). Rare diseases epidemiology. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2010;686:397–431. DOI: 10.1007/978-90-481-9485-8_23
10. *Luketic V.A., Shiffman M.L.* Benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 1999;3(3):509–28. DOI: 10.1016/s1089-3261(05)70083-0
11. *Chen HL, Wu SH., Hsu SH., Liou BY., Chen HL., Chang MH.* Jaundice revisited: Recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):75. DOI: 10.1186/s12929-018-0475-8
12. *Phillips J., Henderson A.C.* Hemolytic anemia: Evaluation and differential diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018;98(6):354–61.
13. *Brites D., Silva R., Brito A.* Effect of bilirubin on erythrocyte shape and haemolysis, under hypotonic, aggregating or non-aggregating conditions, and correlation with cell age. *Scand J Clin Lab Invest.* 1997;57(4):337–49. DOI: 10.3109/00365519709099407
14. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009;51(2):237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
15. *Stapelbroek J.M., van Erpecum K.J., Klomp L.W.J., Houwen R.H.J.* Liver disease associated with canalicular transport defects: Current and future therapies. *J Hepatol.* 2010;52(2):258–71. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.11.012
16. *Masahata K., Ueno T., Bessho K., Kodama T., Tsukada R., Saka R., et al.* Clinical outcomes of surgical management for rare types of progressive familial intrahepatic cholestasis: A case series. *Surg Case Reports.* 2022;8(1):10. DOI: 10.1186/s40792-022-01365-1
17. *Vinayagamorthy V., Srivastava A., Sen Sarma M.* Newer variants of progressive familial intrahepatic cholestasis. *World J Hepatol.* 2021;13(12):2024–38. DOI: 10.4254/wjh.v13.i12.2024
18. *Bull L.N., Thompson R.J.* Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Liver Dis.* 2018;22(4):657–69. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.003
19. *Amer S., Hajira A.* A comprehensive review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis (PFIC): Genetic disorders of hepatocanalicular transporters. *Gastroenterology Res.* 2014;7(2):39–43. DOI: 10.14740/gr609e
20. *Folvik G., Hilde O., Helge G.O.* Benign recurrent intrahepatic cholestasis: Review and long-term follow-up of five cases. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(4):482–8. DOI: 10.3109/00365521.2011.650191
21. *van Ooteghem N.A.M., Klomp L.W.J., van Berge-Henegouwen G.P., Houwen R.H.J.* Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: Low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J Hepatol.* 2002;36(3):439–43. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00299-9
22. *Pawlikowska L., Strautnieks S., Jankowska I., Czubkowski P., Emerick K., Antoniou A., et al.* Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol.* 2011;53(1):170–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.01.034
23. *Bianco A., Dvořák A., Capková N., Gironde C., Tiribelli C., Furger C., et al.* The extent of intracellular accumulation of bilirubin determines its anti- or pro-oxidant effect. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8101. DOI: 10.3390/ijms21218101
24. *Pereira T.N., Walsh M.J., Lewindon P.J., Ramm G.A.* Paediatric cholestatic liver disease: Diagnosis, assessment of disease progression and mechanisms of fibrogenesis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2010;1(2):69–84. DOI: 10.4291/wjgp.v1.i2.69
25. *Koukouliti E., Ziagaki A., Weber S.N., Lamert F., Berg T.* Long-term colestyramine treatment prevents cholestatic attacks in refractory benign re-

- current intrahepatic cholestasis type 1 disease. *Hepatology*. 2021;74(1):522–4. DOI: 10.1002/hep.31671
26. Düll M.M., Kremer A.E. Newer approaches to the management of pruritus in cholestatic liver disease. *Curr Hepatol Reports*. 2020;19(2):86–95. DOI: 10.1007/s11901-020-00517-x
 27. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006;3(6):318–28. DOI: 10.1038/ncpgasthep0521
 28. Kim D.J., Yoon S., Ji S.C., Yang J., Kim Y.K., Lee S., et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction. *Sci Rep*. 2018;8(1):11874. DOI: 10.1038/s41598-018-30349-1
 29. Suzuki H., Arinaga-Hino T., Sano T., Mihara Y., Kusano H., Mizuochi T., et al. Case report: A rare case of benign recurrent intrahepatic cholestasis-type 1 with a novel heterozygous pathogenic variant of *ATP8B1*. *Front Medicine (Lausanne)*. 2022;9:891659. DOI: 10.3389/fmed.2022.891659
 30. Rust C., Sauter G.H., Oswald M., Büttner J., Kullak-Ublick G.A., Paumgartner G., et al. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(2):135–9. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2000.00606.x
 31. Kriegermeier A., Green R. Pediatric cholestatic liver disease: Review of bile acid metabolism and discussion of current and emerging therapies. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:149. DOI: 10.3389/fmed.2020.00149
 32. Kumar P., Charaniya R., Ahuja A., Mittal S., Sahoo R. Benign recurrent intrahepatic cholestasis in a young adult. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(6):OD01–2. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18917.7924

Information about the authors

Kirill S. Nezhdanov* — Internal Medicine Physician, Gastroenterologist, Postgraduate, Faculty of Medicine, Lomonosov Moscow State University.
Contact information: cyril.nezhdanov@gmail.com; 117192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9558-363X>

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Yulia O. Shulpekova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Disease, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Anna S. Ostrovskaya — Physician of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

Сведения об авторах

Нежданов Кирилл Сергеевич* — врач-терапевт, гастроэнтеролог, аспирант кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».
Контактная информация: cyril.nezhdanov@gmail.com; 119192, г. Москва, Ломоносовский пр., 27, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9558-363X>

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: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6819-0889>

Шульпекова Юлия Олеговна — 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: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5563-6634>

Островская Анна Сергеевна — врач отделения гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

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

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

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

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

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

Submitted: 31.05.2022 Accepted: 31.10.2022 Published: 30.06.2023
Поступила: 31.05.2022 Принята: 31.10.2022 Опубликовано: 30.06.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-76-84>
УДК 616.37-006.6-089.87



Хирургическая стратегия у пациентов с полной транспозицией внутренних органов при раке билиопанкреатодуоденальной зоны

Р.В. Ищенко¹, Ю.В. Иванов², А.В. Смирнов^{2,*}, В.Н. Антипов³

¹ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

³ Донецкий республиканский онкологический центр им. профессора Г.В. Бондаря, Донецк, Российская Федерация

Цель: представить два клинических наблюдения успешного хирургического лечения пациентов с сочетанием полной транспозиции внутренних органов и рака билиопанкреатодуоденальной зоны.

Основные положения. Мужчине 65 лет выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция по поводу рака большого дуоденального сосочка. Помимо *situs viscerum inversus* у данного пациента выявлен особый вариант сосудистой анатомии: раздельное отхождение левой и правой печеночных артерий от чревного ствола. У мужчины 70 лет помимо полной транспозиции внутренних органов имелось сочетание рака терминального отдела общего желчного протока и синдрома гетеротаксии в виде полисплении, аплазии печеночного сегмента нижней полой вены, агенезии дорсального зачатка поджелудочной железы («короткая» поджелудочная железа), интрапанкреатического хода правой печеночной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии, ротационных аномалий развития кишечника. У данного пациента выполнена тотальная панкреатэктомия. В обоих случаях основные сложности при мобилизации панкреатодуоденального комплекса возникли вследствие анатомической дезориентации и отсутствия стандартных (привычных) для хирурга топографо-анатомических ориентиров. У всех пациентов с опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны до операции обязательна детальная оценка сосудистой анатомии данной области с изучением хода основных висцеральных сосудов и их крупных ветвей с помощью мультиспиральной компьютерной томографии в сосудистом режиме.

Заключение. При подозрении на синдром гетеротаксии необходимо дообследование на предмет выявления скрытых аномалий развития, что позволяет хирургам быть готовыми к нестандартной ситуации. Гастропанкреатодуоденальная резекция, или тотальная панкреатэктомия, при *situs viscerum inversus* является технически сложным вмешательством и должна выполняться в крупных многопрофильных медицинских учреждениях, а операционная бригада — иметь большой опыт операций на органах билиопанкреатодуоденальной зоны.

Ключевые слова: рак, полная транспозиция внутренних органов, гастропанкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, сосудистые аномалии

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ищенко Р.В., Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Антипов В.Н. Хирургическая стратегия у пациентов с полной транспозицией внутренних органов при раке билиопанкреатодуоденальной зоны. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-76-84>

Surgical Strategy in Patients with Complete Transposition of Internal Organs in Cancer of the Biliopancreatoduodenal Zone

Roman V. Ischenko¹, Yuri V. Ivanov², Alexander V. Smirnov^{2,*}, Vasilii N. Antipov³

¹ Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russian Federation

² Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

³ Donetsk Republican Cancer Center named after Professor G.V. Bondar, Donetsk, Russian Federation

Aim: to present two clinical cases of successful surgical treatment of patients with a combination of complete transposition of internal organs and cancer of the biliopancreatoduodenal zone.

Key points. A 65-year-old man underwent gastropancreatoduodenal resection for cancer of the large duodenal papilla. In addition to the *situs viscerum inversus*, this patient revealed a special variant of vascular anatomy, namely:

separate separation of the left and right hepatic arteries from the ventral trunk. A 70-year-old man, in addition to complete transposition of internal organs, had a combination of cancer of the terminal part of the common bile duct and heterotaxy syndrome in the form of polysplenia, aplasia of the hepatic segment of the inferior vena cava, agenesis of the dorsal pancreatic rudiment ("short" pancreas), intrapancreatic course of the right hepatic artery extending from the superior mesenteric arteries, rotational abnormalities of intestinal development. This patient underwent a total pancreatectomy. In both cases, the main difficulties in mobilizing the pancreatoduodenal complex arose due to anatomical disorientation and the absence of standard (familiar) topographic and anatomical landmarks for the surgeon.

Conclusion. In all patients with tumors of the biliopancreatoduodenal zone, a detailed assessment of the vascular anatomy of this area is required before surgery, with the study of the course of the main visceral vessels and their large branches using multispiral computed tomography in vascular mode. If heterotaxy syndrome is suspected, additional examination is necessary to identify hidden developmental anomalies, which allows surgeons to be prepared for an unusual situation. Gastropancreatoduodenal resection or total pancreatectomy in *situs viscerum inversus* is a technically complex intervention and should be performed in large multidisciplinary medical institutions, and the operating team should have extensive experience in operations on the organs of the biliopancreatoduodenal zone.

Keywords: cancer, complete transposition of internal organs, gastropancreatoduodenal resection, pancreatectomy, vascular anomalies

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

For citation: Ischenko R.V., Ivanov Yu.V., Smirnov A.V., Antipov V.N. Surgical Strategy in Patients with Complete Transposition of Internal Organs in Cancer of the Biliopancreatoduodenal Zone. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-76-84>

Введение

Опухоль билиопанкреатодуоденальной зоны, или периампулярный рак, — это широко используемые термины для определения группы злокачественных новообразований, включающей рак большого дуоденального сосочка, рак терминального отдела общего желчного протока, рак поджелудочной железы и рак двенадцатиперстной кишки. В настоящее время единственным методом, позволяющим добиться излечения или продления жизни пациентов при этом заболевании, является хирургический — гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР). При этом пятилетняя выживаемость составляет от 18 до 67 %, что существенно отличает данную группу злокачественных новообразований от рака поджелудочной железы, где прогноз неблагоприятный [1]. Радикальные операции при злокачественных опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны до настоящего времени остаются наиболее сложными оперативными вмешательствами, требующими достаточной технической подготовки и опыта хирургов. В некоторых ситуациях сама по себе достаточно непростая операция может еще более усложниться. К таким случаям следует отнести наличие различных анатомических аномалий. Среди них синдром полной транспозиции внутренних органов (*situs inversus totalis*) является редким вариантом врожденной анатомии, встречающимся в 1 наблюдении на 25 000 населения [2]. Любая операция у таких пациентов крайне сложна из-за отсутствия стандартных топографо-анатомических ориентиров и практического опыта подобных операций. В качестве примеров, демонстрирующих сложность и нестандартность выполнения радикальных операций по поводу рака большого дуоденального

сосочка и терминального отдела общего желчного протока у пациентов с полным обратным расположением органов и различными сосудистыми аномалиями, представляем собственные клинические наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1

Пациент К., 65 лет, с полным обратным расположением органов, госпитализирован в отделение хирургии печени и поджелудочной железы онкологического центра для дообследования и лечения по поводу рака большого дуоденального сосочка. Ранее в другой клинике по поводу механической желтухи была выполнена чрескожно-чреспеченочная холецистостомия под ультразвуковым контролем. Из сопутствующих заболеваний — сахарный диабет 2-го типа и инфаркт миокарда, перенесенный в 2001 г.

При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) — область большого дуоденального сосочка (БДС) резко увеличена в объеме, выполняет ½ просвета кишки. Взята биопсия, по данным гистологического исследования — умеренно дифференцированная аденокарцинома.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости с контрастным усилением подтвердила у пациента синдром *situs viscerum inversus totalis*. В проекции БДС двенадцатиперстной кишки выявлен гипervasкулярный очаг солидной структуры, визуализирующийся более четко в артериальную фазу, размерами 18 × 20 × 31 мм. Кроме того, имелся особый вариант кровоснабжения печени: трифуркация чревного ствола на селезеночную, общую печеночную и правую печеночную артерии. Левая печеночная артерия является продолжением общей

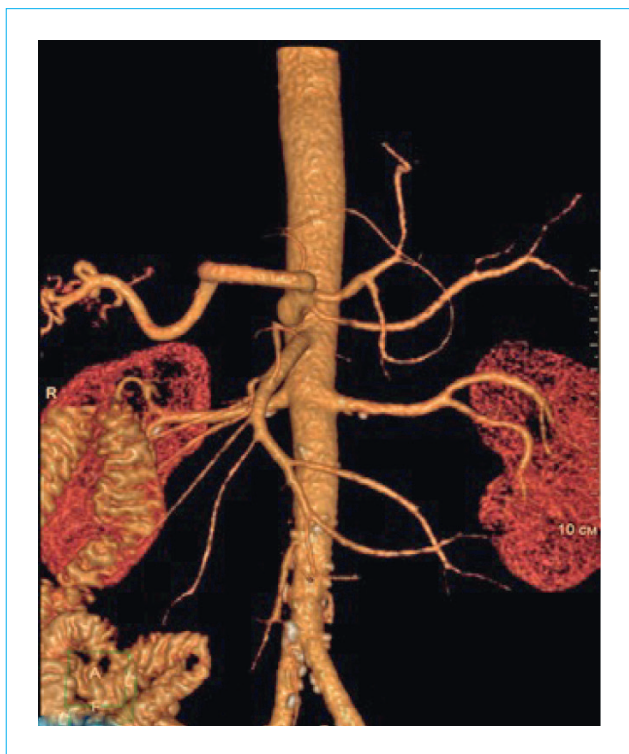


Рисунок 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, 3D-реконструкция в сосудистом режиме. Раздельное отхождение левой и правой печеночных артерий от чревного ствола

Figure 1. Computed tomography of abdominal organs with intravenous contrast, 3D-reconstruction in vascular mode. Separate separation of the left and right hepatic arteries from the abdominal trunk

печеночной артерии после отхождения гастродуоденальной артерии (рис. 1).

Биохимический анализ крови при поступлении: билирубин — 130 мкмоль/л (436 мкмоль/л — до выполнения холангиостомии), глюкоза — 13,8 ммоль/л, мочевины — 8,8 ммоль/л, АСТ — 74 Ед./л, АЛТ — 70 Ед./л.

В рамках предоперационной подготовки пациенту проведена дезинтоксикационная, гепатотропная, сахароснижающая терапия. Состояние больного стабилизировано: уровень общего билирубина снизился до 40 мкмоль/л, сахарный диабет медикаментозно компенсирован (уровень гликированного гемоглобина — менее 7,5 %).

Пациент оперирован, выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии выпота в брюшной полости и карциноматоза нет. Печень, расположенная слева, без признаков очагового поражения, желчный пузырь уменьшен в размерах, стенка утолщена до 0,8 см, в просвете дренаж. Желудок, селезенка, а также петли тонкой и толстой кишок без особенностей. При ревизии выявлена опухоль БДС с утолщением стенки 12-перстной кишки и прорастанием в головку поджелудочной железы.

Признаков вовлечения магистральных сосудов в опухоль нет. Данных за отдаленное метастазирование не получено. Учитывая результаты ревизии органов брюшной полости, принято решение выполнить гастропанкреатодуоденальную резекцию.

Мобилизация панкреатодуоденального комплекса начата с доступа к верхним брыжеечным сосудам. Выполнен нижний доступ artery-first (mesenteric approach). Признаков инвазии опухоли в верхнебрыжеечные сосуды не выявлено. Мобилизованы ворота печени, выполнена диссекция гепатодуоденальной связки, чревного ствола, латеральной полуокружности верхней брыжеечной артерии и аортокавального окна. В ходе мобилизации гастропанкреатодуоденального комплекса подтвержден описанный при КТ органов брюшной полости с контрастным усилением редкий вариант кровоснабжения печени: раздельное отхождение левой и правой печеночных артерий от чревного ствола. Желчный пузырь отделен от печени, выделен общий печеночный проток, последний расширен до 1 см в диаметре, пересечен. На его проксимальную часть временно наложен зажим типа «бульдог», дистальная — перевязана. Мобилизация 12-перстной кишки по Кохеру и дистальной трети желудка с большим и малым сальниками. Желудок пересечен сшивающим линейным аппаратом. Гастродуоденальная артерия, отходящая от правой печеночной артерии, лигирована, пересечена. Тощая кишка на расстоянии 15 см от связки Трейца (на уровне 2-й тощекишечной артерии) прошита и пересечена сшивающим линейным аппаратом, ротирована влево. Сформирован «тоннель» под перешейком поджелудочной железы над воротной веной. Поджелудочная железа пересечена, связка крючковидного отростка мобилизована и отсечена с помощью аппарата «Ligasure». Препарат удален (рис. 2).

Учитывая характеристику культи поджелудочной железы (панкреатический проток — 4 мм, плотная фиброзная железа, дистанция мобилизации железы от среза — 2 см), сформирован панкреатоеюноанастомоз по Buchler (duct-to-mucosa, без стентирования) (рис. 3).

Отступив 15 см от панкреатоеюноанастомоза, сформирован гепатикоеюноанастомоз непрерывным однорядным швом. На отдельной петле (по Ligidacis) сформирован гастроэнтероанастомоз с энтероэнтероанастомозом «бок в бок». В культю желудка установлен зонд для декомпрессии, второй, для питания, — заведен дистальнее межкишечного анастомоза. К области панкреатоеюноанастомоза подведены два страховочных дренажа, рана передней брюшной стенки послойно ушита. Общее время операции составило 370 минут, интраоперационная кровопотеря — 350 мл.

На патолого-гистологическое исследование направлен макпрепарат в едином комплексе: дистальная часть желудка с большим и частью малого сальника (по большой кривизне — 5 см, по малой

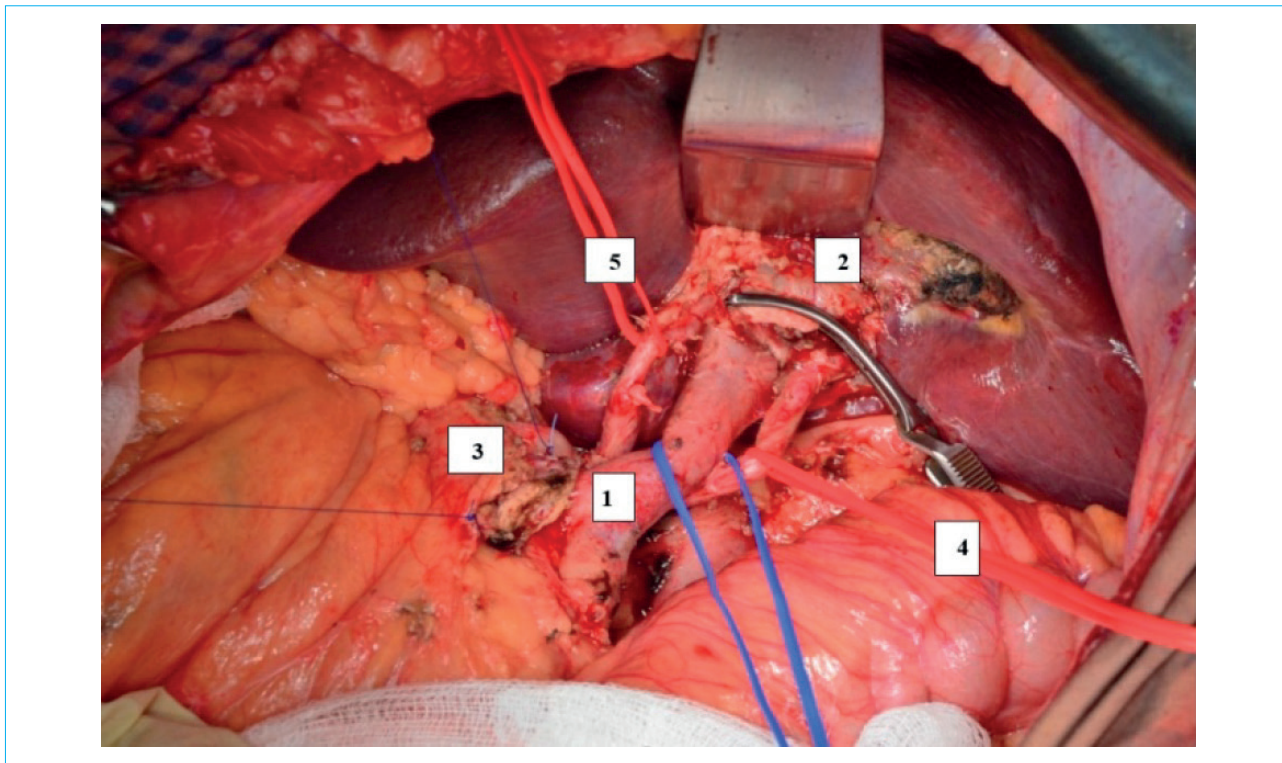


Рисунок 2. Интраоперационное фото после удаления органокомплекса. 1 – воротная вена; 2 – общий печеночный проток; 3 – культя поджелудочной железы; 4 – правая печеночная артерия; 5 – левая печеночная артерия

Figure 2. Intraoperative photo after removal of the organocomplex. 1 – portal vein; 2 – common hepatic duct; 3 – pancreatic stump; 4 – right hepatic artery; 5 – left hepatic artery

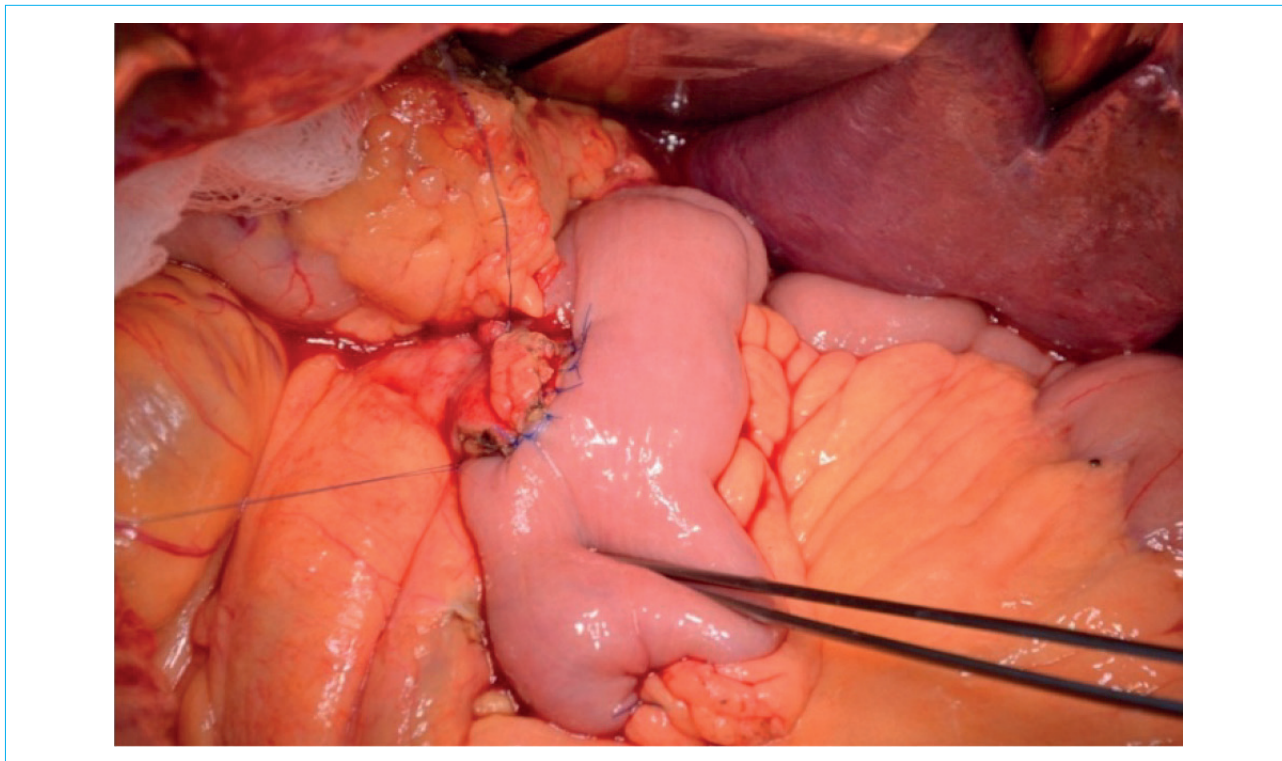


Рисунок 3. Интраоперационное фото формирования панкреатоеюноанастомоза по Buchler

Figure 3. Intraoperative photo of pancreato-jejunal anastomosis formation by Buchler

кривизне — 3 см); 12-перстная кишка с частью тощей кишки, общей длиной 27 см; головка поджелудочной железы с перешейком и с крючковидным отростком — 5 × 4 × 3 см; общий желчный проток длиной 7 см, диаметром 1,5 см; желчный пузырь — 8 × 4 × 3 см. Макроскопически прорастания серозной оболочки стенки 12-перстной кишки, врастания в головку поджелудочной железы не обнаружено. При микроскопическом исследовании в области БДС определялось разрастание аденокарциномы с формированием тубулярных структур на всем протяжении опухолевого узла. Опухоль инфильтрировала слизистую и подслизистую оболочки 12-перстной кишки без врастания в мышечную и серозную оболочки кишки, ткань поджелудочной железы. Во всех выделенных регионарных лимфоузлах признаков метастатического поражения не выявлено.

Таким образом, у пациента имела ампулярная аденокарцинома, интестинальный тип, T2N0M0 G1 R0. Лимфоваскулярная и периневральная инвазия не обнаружена, количество лимфоузлов с метастатическим поражением — 0. Послеоперационный период протекал без особенностей, пациент был выписан в удовлетворительном состоянии на 10-е сутки после операции. В настоящий момент период наблюдения составляет 34 месяца, признаков рецидива заболевания нет.

Клиническое наблюдение № 2

Мужчина, 70 лет, с обратной транспозицией внутренних органов госпитализирован в отделение хирургии Научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий для обследования и лечения по поводу опухоли терминального отдела общего желчного протока, механической желтухи. Длительность желтухи составила 3 недели до госпитализации в стационар.

Пациент комплексно обследован. В биохимическом анализе крови — повышение общего билирубина до 85,2 ммоль/л (за счет прямого — 58,1 ммоль/л), АЛТ — 129 Ед./л, АСТ — 69 Ед./л, ГГТП — 1065 Ед./л. ЭКГ (20.01.2020 г.) — декстракардия, синусовый ритм, частота сердечных сокращений — 69 в мин., изменения миокарда гипертрофированного левого желудочка.

При КТ с контрастным усилением обнаружена гиповаскулярная опухоль в наибольшем измерении 2,5 см в интрапанкреатической части терминального отдела общего желчного протока. Кроме того, выявлен синдром гетеротаксии в виде аплазии печеночного сегмента нижней полой вены (замещен непарной веной), агенезии дорсального зачатка поджелудочной железы («короткая» поджелудочная железа, отсутствие дистальной части), интрапанкреатического хода правой печеночной артерии, отходящей от верхней брыжеечной, полисплении (5 добавочных долек селезенки, рядом с основным органом), ротационных аномалий развития кишечника (рис. 4, 5).

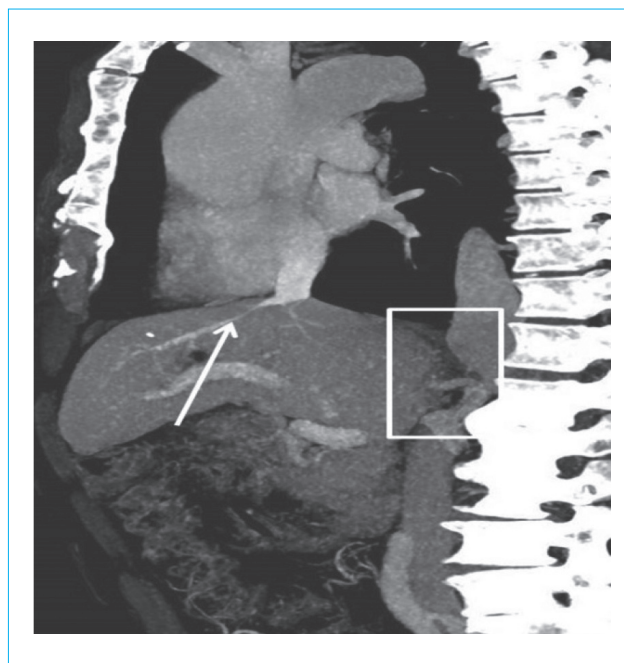


Рисунок 4. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, сагиттальная реконструкция. Аплазия сегмента нижней полой вены (прямоугольное выделение), типичное расположение печеночной вены (стрелка)

Figure 4. Computed tomography of abdominal organs with intravenous contrast, sagittal reconstruction. Aplasia of the segment of the inferior vena cava (rectangular selection), typical location of the hepatic vein (arrow)

Пациент оперирован, выполнена панкреатэктомия, холецистэктомия. Ход операции: срединная лапаротомия, положение оперирующего хирурга справа от пациента. V–VIII сегменты правой доли печени расположены в левом поддиафрагмальном пространстве. Левая доля печени гипотрофична, находится в поддиафрагмальном пространстве справа. Имеются множественные эмбриональные сращения, затрудняющие визуализацию. Мобилизованы 12-перстная кишка и головка поджелудочной железы, расположенные слева. Головка железы без видимого сужения, переходит в тело, формируя единое образование размерами 6 × 4 × 4 см. Хвост поджелудочной железы, крючковидный отросток отсутствуют. В области головки пальпируется плотная опухоль диаметром около 3 см. Желчный пузырь растянут, напряжен. Выполнена его пункция, аспирировано около 100 мл концентрированной желчи. Произведена мягкотканная диссекция печеночно-двенадцатиперстной связки. Общий желчный проток расширен до 1,8 см. Выполнена холецистэктомия, общий печеночный проток пересечен. Правая печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии, что соответствует данным дооперационной КТ. Артериальное кровоснабжение поджелудочной железы осуществляется мелкими артериальными

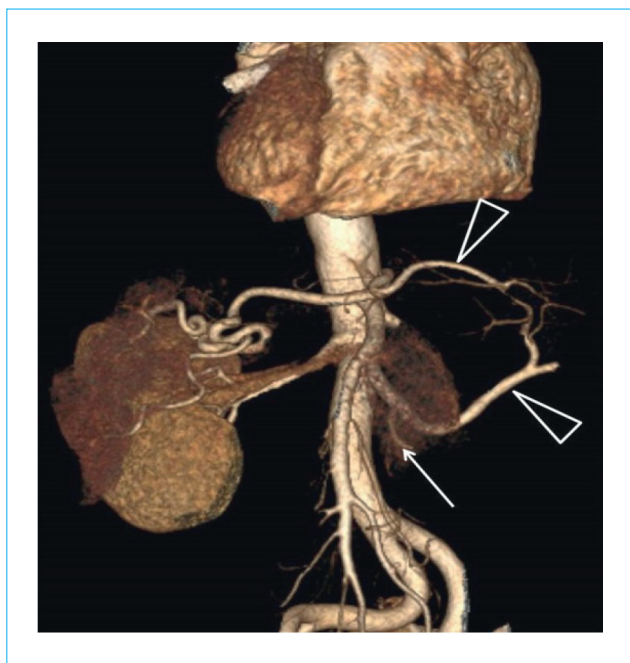


Рисунок 5. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, объемное отображение (VR-реконструкция). Две печеночные артерии (треугольные стрелки): правая отходит от верхней брыжеечной артерии, левая — от чревного ствола. Желудочно-двенадцатиперстная артерия отходит от правой печеночной артерии (стрелка)

Figure 5. Computed tomography of abdominal organs with intravenous contrast, volumetric imaging (VR-reconstruction): the right one departs from the superior mesenteric artery, the left one — from the abdominal trunk. The gastro-duodenal artery departs from the right hepatic artery (arrow)

стволами, отходящими от правой печеночной артерии, проходившей в паренхиме головки железы. Селезеночная артерия в кровоснабжении поджелудочной железы не участвует. Задним доступом перевязаны мелкие артериальные стволы, отходящие от правой печеночной артерии. Выполнен артериолиз правой печеночной артерии и левой полуокружности верхней брыжеечной артерии. Перевязаны и пересечены мелкие венозные стволы, впадающие в верхнюю брыжеечную вену. Закончена мобилизация головки и предполагаемого тела поджелудочной железы. Мобилизованы проксимальная ветвь тощей и нижняя горизонтальная ветвь 12-перстной кишки и проведены влево под верхней брыжеечной веной. Выполнена диссекция левой печеночной артерии, отходящей от чревного ствола, пульсация ее сохранена, несмотря на сужение чревного ствола, определявшееся при КТ. Вокруг устья чревного ствола располагалась группа лимфатических узлов, диаметром 1,2 см, выполнена лимфодиссекция. Селезеночные артерия и вена сохранены. Желудок мобилизован,

пересечен на границе средней и нижней трети с сохранением левой желудочной артерии. Препарат, состоящий из трети желудка, 12-перстной и проксимальной петли тощей кишки, поджелудочной железы, общего желчного протока, удален единым блоком. Реконструкция желудочно-кишечного тракта осуществлена путем анастомозирования общего печеночного протока и оставшейся части желудка с петлей тощей кишки способом «конец в бок» (рис. 6). Продолжительность операции — 360 минут, кровопотеря — 400 мл.

Послеоперационный период без осложнений. На 3-и сутки удалены дренажи из брюшной полости, на 10-е сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

При микроскопическом исследовании обнаружена внутрипротоковая папиллярная опухоль интрапанкреатической части общего желчного протока интестинального типа, ассоциированная с микрофокусом высокодифференцированной инвазивной карциномы, с инвазией в подслизистый слой на глубину до 0,5 мм. В краях резекции признаков опухолевого роста не обнаружено, в исследованных 15 лимфатических узлах признаков опухолевого роста нет. Установлена стадия заболевания: T1N0M0, G1, R0.

На подобранной инсулинотерапии (инсулин гларгин — 10 Ед. подкожно 1 раз в сутки и инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный) — 4 Ед. подкожно 3 раза в сутки перед завтраком, обедом, ужином) целевой уровень гликированного гемоглобина — менее 7,5 %. Гликемический профиль (4-кратный забор крови на глюкозу): 1-я проба — 6,2 ммоль/л, 2-я проба — 3,7 ммоль/л, 3-я проба — 8 ммоль/л, 4-я проба — 6 ммоль/л. Пациенту рекомендовано проведение химиотерапии в монорежиме (капецитабин 1250 мг/м² 2 раза в день, в 1-й и 14-й дни, каждые 21 день в течение 6 месяцев).

В настоящий момент период наблюдения составляет 32 месяца, признаков рецидива заболевания не выявлено.

Обсуждение

Сочетание злокачественных новообразований билиопанкреатодуоденальной зоны с полной транспозицией органов в мировой литературе представлено лишь единичными наблюдениями. Нами проведен поиск литературы в сети MEDLINE, поисковый запрос — «pancreas» or «pancreaticoduodenectomy» or «pancreatectomy» or «pancreatic neoplasms» or «common bile duct neoplasms» and «situs inversus». Найдено описание всего 14 наблюдений выполнения панкреатодуоденальной резекции при обратном расположении органов, и лишь в одном из них были сопутствующие проявления синдрома гетеротаксии, при этом агенезии дорсального зачатка поджелудочной железы не отмечалось [3–15]. Представленное нами клиническое

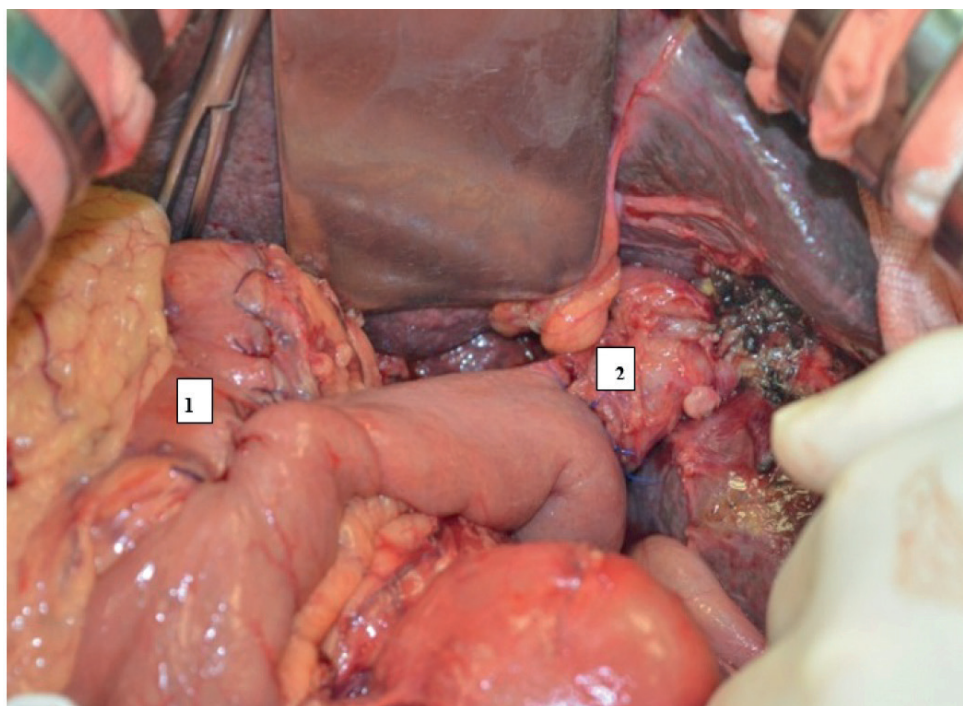


Рисунок 6. Интраоперационное фото. Законченный вид реконструктивного этапа после тотальной панкреатэктомии. 1 – гастроэнтероанастомоз, 2 – гепатикојејуноанастомоз

Figure 6. Intraoperative photo. A complete view of the reconstructive stage after total pancreatectomy. 1 – gastroenteroanastomosis, 2 – hepatic-jejunal anastomosis

наблюдение № 1 является третьим по счету случаем выполнения ГПДР при аденокарциноме БДС у больного с полной транспозицией внутренних органов [5, 15].

Гетеротаксия – сложный генетически обусловленный синдром, сочетающий различные аномальные пороки развития органов брюшной и грудной полостей и развивающийся вследствие дефекта латерализации в ходе раннего эмбриогенеза с приблизительной частотой 1 случай на 10–40 тысяч [2]. При гетеротаксии возможны различные варианты аномалий, и не существует единого их описания. В ряде случаев может наблюдаться агенезия дорсального зачатка поджелудочной железы, вместе с тем отсутствие тела и хвоста поджелудочной железы может быть изолированным и не сочетаться с другими аномалиями. В систематическом обзоре J. Cienfuegos et al. (2016), посвященном агенезии дорсальной части поджелудочной железы, представлено описание 53 пациентов. Ни в одном из этих случаев не было тотальной транспозиции органов с декстракардией. У 7 больных был диагностирован рак поджелудочной железы и у 2 – ампулярная карцинома, во всех 9 наблюдениях была выполнена тотальная панкреатэктомия [16].

В клиническом наблюдении № 2 у пациента имелось сочетание таких крайне редких аномалий развития, как полная транспозиция органов (*situs inversus totalis*) и синдром гетеротаксии,

проявляющийся в виде полисплии, аплазии печеночного сегмента нижней полой вены, агенезии дорсального зачатка поджелудочной железы («короткая» поджелудочная железа), интрапанкреатического хода правой печеночной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии, ротационных аномалий развития кишечника. Подобного наблюдения в зарубежной и отечественной литературе мы не встретили.

Несмотря на детальное изучение сосудистой анатомии перед хирургическим вмешательством, во время операции основные сложности возникли при мобилизации панкреатодуоденального комплекса вследствие анатомической дезориентации и отсутствия стандартных (привычных) для хирурга топографо-анатомических ориентиров. Наиболее сложным этапом явилось выделение правой печеночной артерии с сохранением ее кровотока, располагавшейся в паренхиме поджелудочной железы.

В опубликованных наблюдениях других авторов [3–15] минимальное время оперативных вмешательств составило 9 часов и более. В наших случаях продолжительность оперативных вмешательств была около 6 часов. Отчасти это можно связать с предварительным детальным анализом выявленных на мультиспиральной компьютерной томографии аномалий развития, астеническим типом телосложения пациента, а также с достаточным опытом выполнения подобных по объему,

но стандартных операций членами операционных бригад (общее число — более 800 операций).

Каких-либо особенностей в проведении обезболивания, течения послеоперационного периода не отмечено.

Заключение

Выполнение гастропанкреатодуоденальной резекции, или тотальной панкреатэктомии, при *situs viscerum inversus* является технически сложным, но выполнимым вмешательством, требующим от операционной хирургической бригады предельной концентрации внимания. Успешное

выполнение операции возможно при тщательном дооперационном обследовании, включая детальное изучение индивидуальной анатомии (мультиспиральная компьютерная томография в сосудистом режиме) и дооперационном планировании оперативного вмешательства. Уточнение сосудистой анатомии на дооперационном этапе в каждом конкретном случае позволяет минимизировать риски интраоперационных осложнений. Подобные оперативные вмешательства должны выполняться в крупных многопрофильных медицинских центрах, а операционная бригада — иметь большой опыт операций на органах билиопанкреатодуоденальной зоны.

Литература / References

1. Yamamoto T., Yagi S., Kinoshita H., Sakamoto Y., Okada K., Kenji Uryuhara K., et al. Long-term survival after resection of pancreatic cancer: A single-center retrospective analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):262–8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.262
2. Lambert T.E., Kuller J., Small M., Rhee E., Barker P. Abnormalities of fetal situs: An overview and literature review. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(1):33–8. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000262
3. Sakaguchi O., Kamio H., Sakurai H., Kumagai K., Kobayashi E., Kakita N., et al. Pancreas head carcinoma associated with situs inversus viscerum totalis. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1985;86(1):111–5.
4. Organ B.C., Skandalakis L.J., Gray S.W., Skandalakis J.E. Cancer of bile duct with situs inversus. *Arch Surg.* 1991;126(9):1150–3. DOI: 10.1001/archsurg.1991.01410330112017
5. Bilimoria M.M., Parsons W.G., Small W. Jr., Talamonti M.S. Pancreaticoduodenectomy in a patient with ampullary carcinoma and situs inversus. *Surgery.* 2001;130(3):521–4. DOI: 10.1067/msy.2001.113377
6. Tsunoda S., Miyashita T., Murata M. Pancreaticoduodenectomy for common bile duct cancer in a patient with situs inversus totalis: A case report. *Int Surg.* 2006;91(1):24–7.
7. Macafee D.A., Armstrong D., Hall R.I., Dhingra R., Zaitoun A.M., Lobo D.N. Pancreaticoduodenectomy with a “twist”: The challenges of pancreatic resection in the presence of situs inversus totalis and situs ambiguus. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(4):524–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.09.029
8. Sceusi E.L., Wray C.J. Pancreatic adenocarcinoma in a patient with situs inversus: A case report of this rare coincidence. *World J Surg Oncol.* 2009;18(7):98. DOI: 10.1186/1477-7819-7-98
9. Maruyama Y., Horiuchi H., Okabe Y., Kawahara R., Uchida S., Sakai T., et al. Perioperative challenges associated with a pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy for pancreatic cancer in patients with situs inversus totalis: Report of two cases. *Surg Today.* 2010;40(1):79–82. DOI: 10.1007/s00595-009-4064-z
10. Mohandas S., Dickson-Lowe R., Karanjia N. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas with situs inversus totalis — Case report with review of literature. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43(1):136–8. DOI: 10.1007/s12029-011-9352-3
11. Benhammane H., Kharmoum S., Terraz S., Berney T., Nguyen-Tang T., Genevay M., et al. Common bile duct adenocarcinoma in a patient with situs inversus totalis: Report of a rare case. *BMC Res Notes.* 2012;5:681. DOI: 10.1186/1756-0500-5-681
12. Kyuno D., Kimura Y., Imamura M., Uchiyama M., Ishii M., Meguro M., et al. Pancreaticoduodenectomy for biliary tract carcinoma with situs inversus totalis: Difficulties and technical notes based on two cases. *World J Surg Oncol.* 2013;11:312. DOI: 10.1186/1477-7819-11-312
13. Khatsiev B., Baichorov E., Kuzminov A. Pancreatic adenocarcinoma in a pregnant patient with situs inversus: A case report. *International Journal of Biomedicine.* 2014;4(2):107–8.
14. Chen C., Yi X., He Y., Cai S., Gu G., Sun C., et al. Pancreatic head cancer involving variant common hepatic artery with situs inversus totalis. *ANZ J Surg.* 2018;88(5):506–8. DOI: 10.1111/ans.13431
15. Guo C.X., Chen W., Yao W.Y., Li G.G., Zhang Q., Chen Y.W., et al. The first report of laparoscopic pancreaticoduodenectomy for primary duodenal carcinoma in a patient with situs inversus totalis: Report of a rare case. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019;29(3):29–33. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000659
16. Cienfuegos J., Rotellar F., Salguero J., Benito A., Solórzano J.L., Sangro B. Agenesis of the dorsal pancreas: Systematic review of a clinical challenge. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(8):479–84. DOI: 10.17235/reed.2016.4474/2016

Сведения об авторах

Ищенко Роман Викторович — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии Медицинского научно-образовательного центра, исполняющий обязанности заведующего кафедрой хирургических болезней факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Контактная информация: ishenkorv@rambler.ru; 119192, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>

Information about the authors

Roman V. Ischenko — Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery of the Medical Scientific and Educational Center, Acting Head of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University named after M.V. Lomonosov. Contact information: ishenkorv@rambler.ru; 119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27, bld. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>

Иванов Юрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Контактная информация: ivanovkb83@yandex.ru; 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

Смирнов Александр Вячеславович* — кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства». Контактная информация: alvsmirnov@mail.ru; 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Антипов Василий Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением торакоабдоминальной хирургии № 2 Донецкого республиканского онкологического центра им. профессора Г.В. Бондаря. Контактная информация: antipode.vn1984@gmail.com; 283092, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, ул. Полоцкая, д. 2а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0597-3744>

Yuri V. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Surgery Department, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency. Contact information: ivanovkb83@yandex.ru; 115682, Moscow, Orekhovy blvd, 28. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

Alexander V. Smirnov* — Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Surgery, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency. Contact information: alvsmirnov@mail.ru; 115682, Moscow, Orekhovy blvd, 28. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Vasiliy N. Antipov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery No. 2, Donetsk Republican Cancer Center named after Professor G.V. Bondar. Contact information: antipode.vn1984@gmail.com; 283092, Donetsk People's Republic, Donetsk, Polotskaya str., 2A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0597-3744>

Поступила: 06.11.2022 Принята: 27.12.2022 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 06.11.2022 Accepted: 27.12.2022 Published: 30.06.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Surgical Strategy in Patients with Complete Transposition of Internal Organs in Cancer of the Biliopancreatoduodenal Zone

Roman V. Ischenko¹, Yuri V. Ivanov², Alexander V. Smirnov^{2,*}, Vasilii N. Antipov³

¹ *Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow, Russian Federation*

² *Federal Scientific and Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation*

³ *Donetsk Republican Cancer Center named after Professor G.V. Bondar, Donetsk, Russian Federation*

Aim: to present two clinical cases of successful surgical treatment of patients with a combination of complete transposition of internal organs and cancer of the biliopancreatoduodenal zone.

Key points. A 65-year-old man underwent gastropancreatoduodenal resection for cancer of the large duodenal papilla. In addition to the *situs viscerum inversus*, this patient revealed a special variant of vascular anatomy, namely: separate separation of the left and right hepatic arteries from the ventral trunk. A 70-year-old man, in addition to complete transposition of internal organs, had a combination of cancer of the terminal part of the common bile duct and heterotaxy syndrome in the form of polysplenia, aplasia of the hepatic segment of the inferior vena cava, agenesis of the dorsal pancreatic rudiment ("short" pancreas), intrapancreatic course of the right hepatic artery extending from the superior mesenteric arteries, rotational abnormalities of intestinal development. This patient underwent a total pancreatectomy. In both cases, the main difficulties in mobilizing the pancreatoduodenal complex arose due to anatomical disorientation and the absence of standard (familiar) topographic and anatomical landmarks for the surgeon.

Conclusion. In all patients with tumors of the biliopancreatoduodenal zone, a detailed assessment of the vascular anatomy of this area is required before surgery, with the study of the course of the main visceral vessels and their large branches using multispiral computed tomography in vascular mode. If heterotaxy syndrome is suspected, additional examination is necessary to identify hidden developmental anomalies, which allows surgeons to be prepared for an unusual situation. Gastropancreatoduodenal resection or total pancreatectomy in *situs viscerum inversus* is a technically complex intervention and should be performed in large multidisciplinary medical institutions, and the operating team should have extensive experience in operations on the organs of the biliopancreatoduodenal zone.

Keywords: cancer, complete transposition of internal organs, gastropancreatoduodenal resection, pancreatectomy, vascular anomalies

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

For citation: Ischenko R.V., Ivanov Yu.V., Smirnov A.V., Antipov V.N. Surgical Strategy in Patients with Complete Transposition of Internal Organs in Cancer of the Biliopancreatoduodenal Zone. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-76-84>

Хирургическая стратегия у пациентов с полной транспозицией внутренних органов при раке билиопанкреатодуоденальной зоны

Р.В. Ищенко¹, Ю.В. Иванов², А.В. Смирнов^{2,*}, В.Н. Антипов³

¹ *ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация*

² *ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация*

³ *Донецкий республиканский онкологический центр им. профессора Г.В. Бондаря, Донецк, Российская Федерация*

Цель: представить два клинических наблюдения успешного хирургического лечения пациентов с сочетанием полной транспозиции внутренних органов и рака билиопанкреатодуоденальной зоны.

Основные положения. Мужчине 65 лет выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция по поводу рака большого дуоденального сосочка. Помимо *situs viscerum inversus* у данного пациента выявлен особый вариант сосудистой анатомии: раздельное отхождение левой и правой печеночных артерий от чревного ствола. У мужчины 70 лет помимо полной транспозиции внутренних органов имелось сочетание рака терминального отдела общего желчного протока и синдрома гетеротаксии в виде полисплении, аплазии печеночного сег-

мента нижней полой вены, агенезии дорсального зачатка поджелудочной железы («короткая» поджелудочная железа), интрапанкреатического хода правой печеночной артерии, отходящей от верхней брыжеечной артерии, ротационных аномалий развития кишечника. У данного пациента выполнена тотальная панкреатэктомия. В обоих случаях основные сложности при мобилизации панкреатодуоденального комплекса возникли вследствие анатомической дезориентации и отсутствия стандартных (привычных) для хирурга топографо-анатомических ориентиров. У всех пациентов с опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны до операции обязательна детальная оценка сосудистой анатомии данной области с изучением хода основных висцеральных сосудов и их крупных ветвей с помощью мультиспиральной компьютерной томографии в сосудистом режиме.

Заключение. При подозрении на синдром гетеротаксии необходимо дообследование на предмет выявления скрытых аномалий развития, что позволяет хирургам быть готовыми к нестандартной ситуации. Гастропанкреатодуоденальная резекция, или тотальная панкреатэктомия, при *situs viscerum inversus* является технически сложным вмешательством и должна выполняться в крупных многопрофильных медицинских учреждениях, а операционная бригада — иметь большой опыт операций на органах билиопанкреатодуоденальной зоны.

Ключевые слова: рак, полная транспозиция внутренних органов, гастропанкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, сосудистые аномалии

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ищенко Р.В., Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Антипов В.Н. Хирургическая стратегия у пациентов с полной транспозицией внутренних органов при раке билиопанкреатодуоденальной зоны. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-76-84>

Introduction

Tumor of the biliopancreatoduodenal area or periampullary carcinoma is a widely used term for a group of malignancies including major duodenal papilla cancer, terminal common bile duct cancer, pancreatic cancer, and duodenal cancer. Currently, the only method that allows to achieve a cure or prolong the life of patients with this disease is surgical — pancreatoduodenectomy (PD). At the same time, the five-year survival rate is from 18 to 67 %, which significantly distinguishes this group of malignant neoplasms from pancreatic cancer, where the prognosis is unfavorable [1]. Radical surgeries for malignant tumors of the biliopancreatoduodenal area are still the most complex surgical interventions that require sufficient technical training and experience of surgeons. In some situations, a rather difficult operation in itself can become even more complicated. These cases include the presence of various anatomical anomalies. Among them, the syndrome of complete transposition of internal organs (*situs inversus totalis*) is a rare variant of congenital anatomy, occurring in 1 case per 25,000 population [2]. Any operation in such patients is extremely difficult due to the lack of standard topographic and anatomical landmarks and practical experience of such operations. As examples demonstrating the complexity and non-standard performance of radical operations for cancer of the major duodenal papilla and terminal common bile duct in patients with complete organ repositioning and various vascular anomalies, we present our own clinical cases.

Clinical case No. 1

Patient K., 65-years-old male, with *situs inversus totalis*, was hospitalized in the Department of

Liver and Pancreatic Surgery of the Cancer Center for additional examination and treatment for cancer of the major duodenal papilla. Earlier in another clinic, percutaneous transhepatic cholecystostomy under ultrasound control was performed for obstructive jaundice. Concomitant diseases include type 2 diabetes mellitus and myocardial infarction in 2001.

According to fibrogastroduodenoscopy (FGDS), the area of the major duodenal papilla was distinctly increased in volume, it filled ½ of the intestinal lumen. A biopsy was taken, histological examination revealed a moderately differentiated adenocarcinoma.

Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest and abdomen confirmed the patient's *situs viscerum inversus totalis* syndrome. In the projection of the major duodenal papilla, a hypervascular focus of a solid structure was revealed, visualized more clearly in the arterial phase, 18 × 20 × 31 mm in size. In addition, there was a special variant of the blood supply to the liver: trifurcation of the celiac trunk to the splenic, common hepatic and right hepatic arteries. The left hepatic artery is a continuation of the common hepatic artery after the origin of the gastroduodenal artery (Fig. 1).

Biochemical blood test at admission: bilirubin — 130 μmol/L (436 μmol/L before cholangiostomy), glucose — 13.8 mmol/L, urea — 8.8 mmol/L, AST — 74 U/L, ALT — 70 U/L.

As part of the preoperative preparation, the patient underwent detoxification, hepatotropic, hypoglycemic therapy. The patient's condition was stabilized: the level of total bilirubin decreased to 40 μmol/L, diabetes mellitus was compensated by

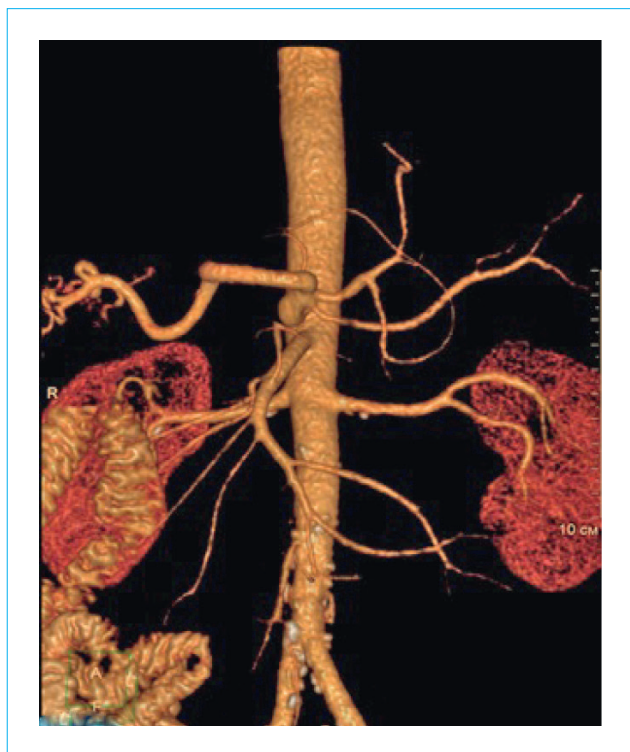


Figure 1. Computed tomography of abdominal organs with intravenous contrast, 3D-reconstruction in vascular mode. Separate separation of the left and right hepatic arteries from the abdominal trunk

Рисунок 1. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, 3D-реконструкция в сосудистом режиме. Раздельное отхождение левой и правой печеночных артерий от чревного ствола

medication (the level of glycated hemoglobin was less than 7.5 %).

The patient was operated on, an upper median laparotomy was performed. On examination, there was no effusion in the abdominal cavity and no carcinomatosis. The liver, located on the left, had no signs of focal lesions, the size of gallbladder was reduced, it's wall was thickened up to 0.8 cm, there was drainage in the lumen. The stomach, spleen, as well as loops of the small and large intestine appeared unremarkable. The revision revealed a major duodenal papilla tumor with thickening of the duodenal wall and invasion into the pancreatic head. There were no signs of involvement of the main vessels in the tumor, no data for distant metastasis. Taking into account the results of the revision of the abdominal organs, it was decided to perform a gastropancreatoduodenal resection.

Mobilization of the pancreatoduodenal complex started with access to the superior mesenteric vessels. An inferior artery-first approach (mesenteric approach) was performed. There were no signs of tumor invasion into the superior mesenteric vessels.

The hilum of the liver was mobilized, dissection of the hepatoduodenal ligament, celiac trunk, lateral semicircle of the superior mesenteric artery and aortocaval window was performed. During the mobilization of the gastropancreatoduodenal complex, a rare variant of the blood supply to the liver, described by CT scan of the abdominal organs with contrast enhancement, was confirmed – a separate discharge of the left and right hepatic arteries from the celiac trunk. The gallbladder was separated from the liver, the common hepatic duct was exposed, expanded to 1 cm in diameter and transected. Its proximal part was temporarily clamped with bulldog forceps, the distal part – ligated. The duodenum was mobilized by Kocher, the distal third of the stomach – with the greater and lesser omentum. The stomach was transected with a stapling linear apparatus. The gastroduodenal artery arising from the right hepatic artery is ligated, transected. The jejunum at a distance of 15 cm from the ligament of Treitz (at the level of the 2nd jejunal artery) was sutured and transected with a linear suturing device, rotated to the left. The “tunnel” was formed under the isthmus of the pancreas over the portal vein. The pancreas was transected, the ligament of the uncinata pancreas was mobilized and cut off using the Ligasure apparatus. The preparation was removed (Fig. 2).

Taking into account the characteristics of the pancreatic stump (pancreatic duct – 4 mm, dense fibrous gland, distance of mobilization of the gland from the cut – 2 cm), a pancreatic-jejunal anastomosis according to Buchler was formed (duct-to-mucosa, without stenting) (Fig. 3).

At 15 cm from the pancreato-jejunal anastomosis, a hepatico-jejunal anastomosis was formed with a continuous single-row suture. On a separate loop (according to Ligidacis), a gastro-entero anastomosis with an entero-entero anastomosis “side-to-side” was formed. A probe for decompression was installed in the stomach stump, the second one, for feeding, was placed distally to the interintestinal anastomosis. Two safety drains were connected to the area of pancreato-jejunal anastomosis, the wound of the anterior abdominal wall was sutured in layers. The total operation time was 370 minutes, intraoperative blood loss was 350 ml.

A macroscopic specimen in a single complex was sent for pathological and histological examination: the distal part of the stomach with the greater and part of the lesser omentum (along the greater curvature – 5 cm, along the lesser curvature – 3 cm); duodenum with part of the jejunum, total length 27 cm; head of the pancreas with isthmus and uncinata process 5 × 4 × 3 cm; common bile duct 7 cm long, 1.5 cm in diameter; gallbladder 8 × 4 × 3 cm. Macroscopically, there was no germination of the serous membrane of the wall of the duodenum, ingrowth into the head of

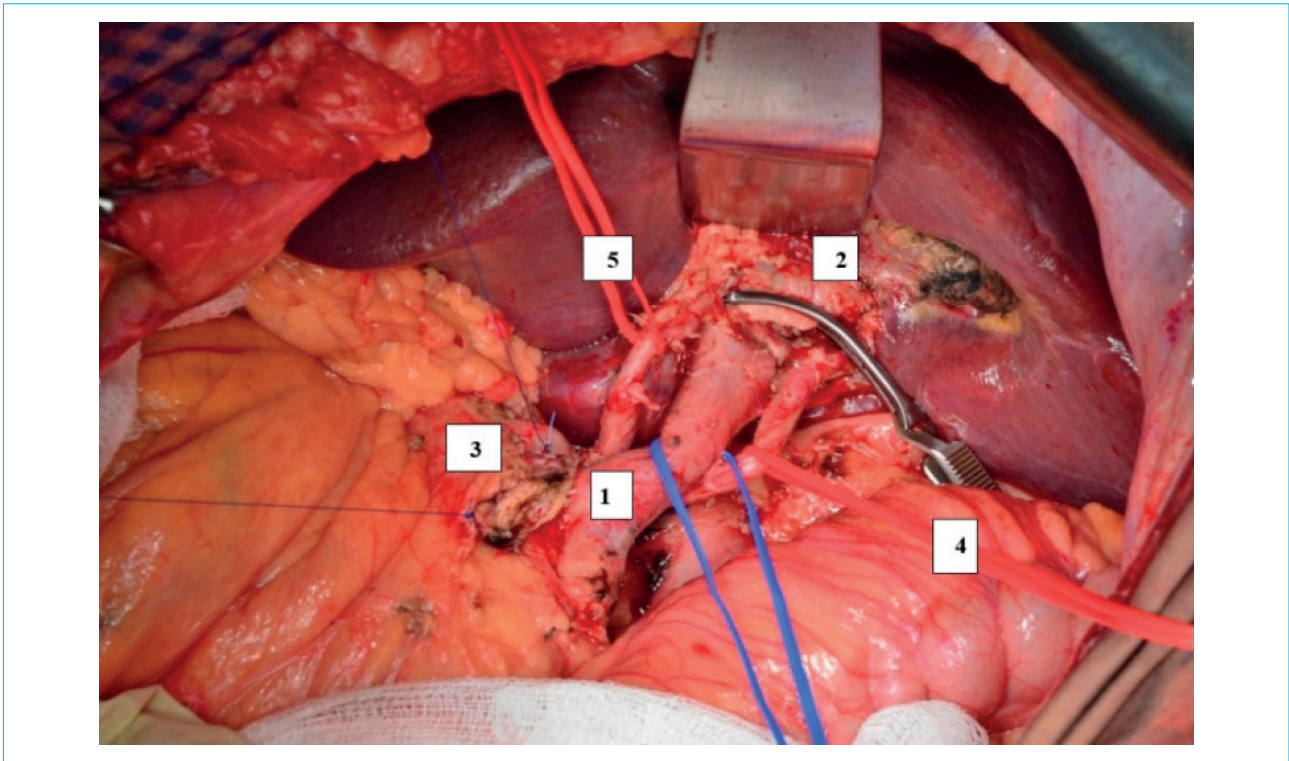


Figure 2. Intraoperative photo after removal of the organocomplex. 1 – portal vein; 2 – common hepatic duct; 3 – pancreatic stump; 4 – right hepatic artery; 5 – left hepatic artery

Рисунок 2. Интраоперационное фото после удаления органокомплекса. 1 – воротная вена; 2 – общий печеночный проток; 3 – культя поджелудочной железы; 4 – правая печеночная артерия; 5 – левая печеночная артерия

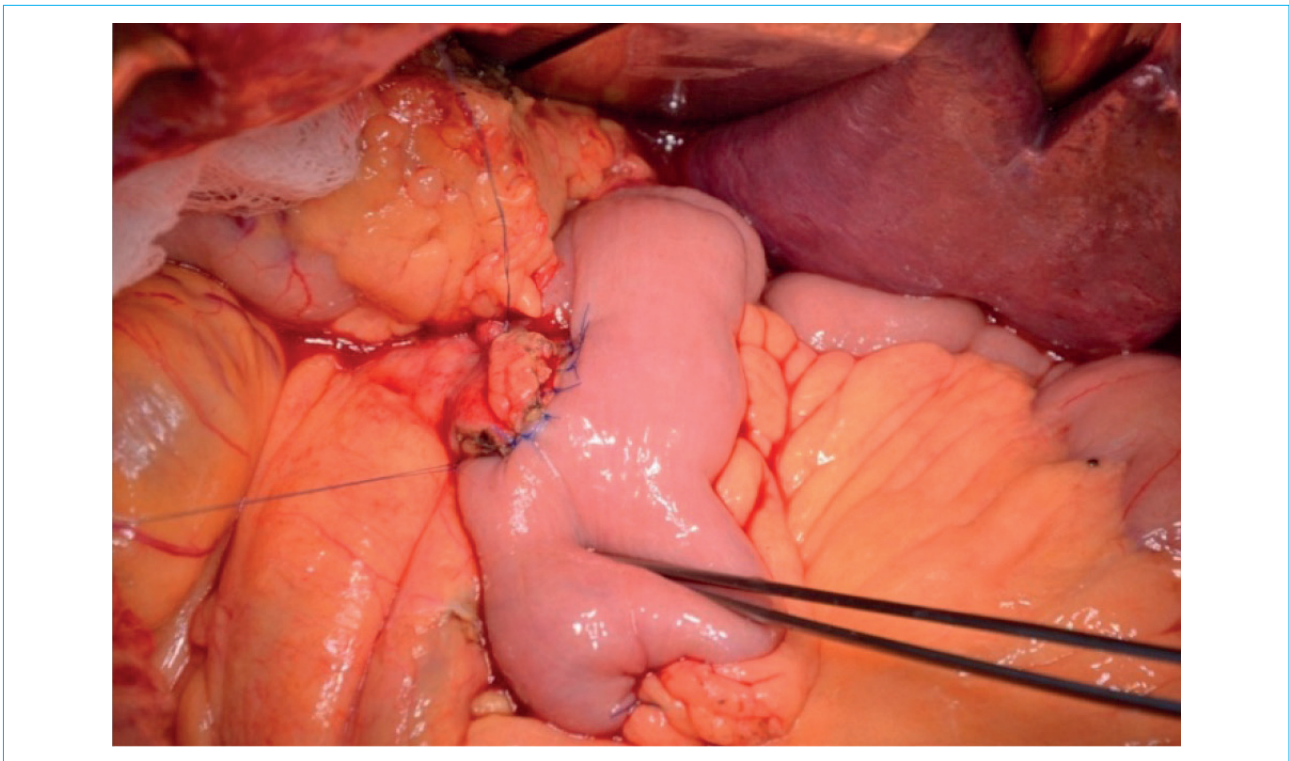


Figure 3. Intraoperative photo of pancreato-jejunal anastomosis formation by Buchler

Рисунок 3. Интраоперационное фото формирования панкреатоеюноанастомоза по Buchler

the pancreas. Microscopic examination in the area of the major duodenal papilla revealed the growth of adenocarcinoma with the formation of tubular structures throughout the tumor node. The tumor infiltrated the mucosa and submucosa of the duodenum, without growing into the muscular and serous membrane of the intestine, pancreatic tissue. No signs of metastatic lesion were found in all isolated regional lymph nodes.

Thus, the patient had ampullary adenocarcinoma, intestinal type, T2N0M0 G1 R0. Lymphovascular and perineural invasion was not detected, the number of lymph nodes with metastatic lesions was 0. The postoperative period was uneventful, the patient was discharged in a satisfactory condition on the 10th day after the operation. At the moment, the observation period is 34 months, there are no signs of recurrence of the disease.

Clinical case No. 2

A 70-year-old man with reverse transposition of the internal organs was hospitalized in the Department of Surgery of the Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Care and Medical Technologies for examination and treatment for a tumor of the terminal common bile duct, obstructive jaundice. The duration of jaundice was 3 weeks before admission to the hospital.

The patient was comprehensively examined. In a biochemical blood test: an increase in total bilirubin – to 85.2 mmol/L (due to direct one – 58.1 mmol/L), ALT – 129 U/L, AST – 69 U/L, GGTP – 1065 U/L. ECG (01.20.2020) – dextrocardia, sinus rhythm, heart rate 69 per minute, changes in the myocardium of a hypertrophied left ventricle.

Contrast-enhanced CT revealed a hypovascular tumor with a maximum dimension of 2.5 cm in the intrapancreatic part of the terminal common bile duct. In addition, a syndrome of heterotaxy was revealed in the form of aplasia of the hepatic segment of the inferior vena cava (replaced by an unpaired vein), agenesis of the dorsal pancreatic rudiment (“short” pancreas, absence of the distal part), intrapancreatic course of the right hepatic artery arising from the superior mesenteric, polysplenia (five additional lobules of the spleen, next to the main organ), rotational anomalies in the development of the intestine (Fig. 4, 5).

The patient was operated on; pancreatectomy and cholecystectomy were performed. The course of the operation: median laparotomy, the position of the operating surgeon – to the right of the patient. V–VIII segments of the right lobe of the liver were located in the left subdiaphragmatic space. The left lobe of the liver was hypotrophic, located in the subdiaphragmatic space on the right. There were multiple embryonic adhesions that made visualization difficult. The duodenum and the head

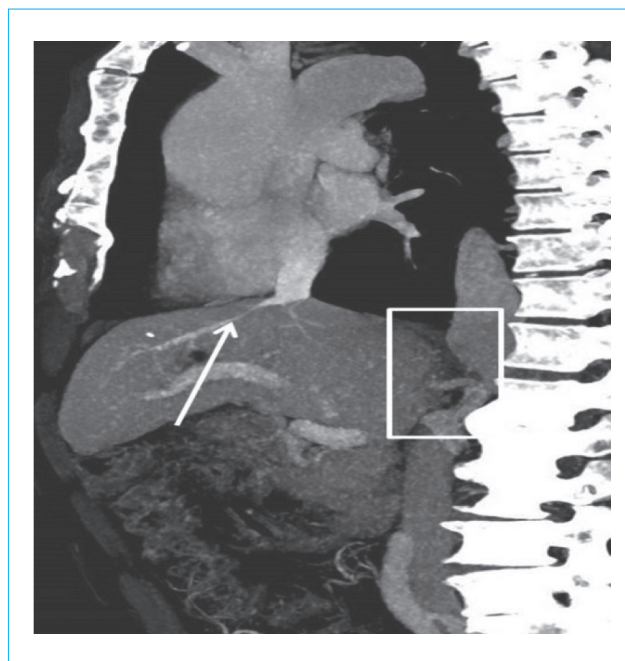


Figure 4. Computed tomography of abdominal organs with intravenous contrast, sagittal reconstruction. Aplasia of the segment of the inferior vena cava (rectangular selection), typical location of the hepatic vein (arrow)

Рисунок 4. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, сагиттальная реконструкция. Аплазия сегмента нижней полой вены (прямоугольное выделение), типичное расположение печеночной вены (стрелка)

of the pancreas located on the left were mobilized. Pancreatic head had no visible narrowing, transited into the body, making a single formation, 6 × 4 × 4 cm in size. The tail of the pancreas, the uncinata process were absent. A dense tumor, about 3 cm in diameter, was palpated in the region of the head. The gallbladder was stretched and tense. After it had been punctured, about 100 ml of concentrated bile was aspirated. Soft tissue dissection of the hepatoduodenal ligament was performed. The common bile duct was dilated to 1.8 cm. A cholecystectomy was performed, the common hepatic duct was transected. The right hepatic artery originated from the superior mesenteric artery, consistent with preoperative CT findings. Arterial blood supply to the pancreas was carried out by small arterial trunks extending from the right hepatic artery, which transited in the parenchyma of the pancreatic head. The splenic artery did not participate in the blood supply to the pancreas. Small arterial trunks extending from the right hepatic artery were ligated via posterior access. Arteriolytic of the right hepatic artery and the left semicircle of the superior mesenteric artery was performed. Small venous trunks going into the superior mesenteric vein were ligated and transected. Mobilization of the head and the supposed body of

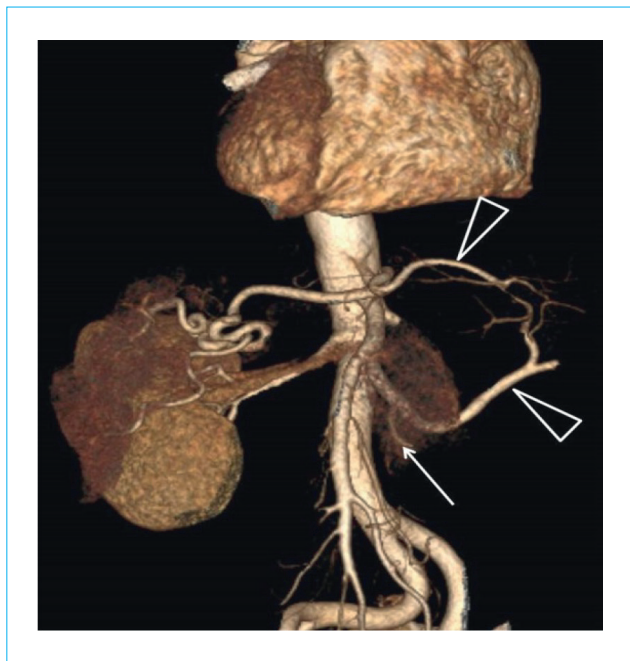


Figure 5. Computed tomography of abdominal organs with intravenous contrast, volumetric imaging (VR-reconstruction). Two hepatic arteries (triangular arrows): the right one departs from the superior mesenteric artery, the left one – from the abdominal trunk. The gastro-duodenal artery departs from the right hepatic artery (arrow)

Рисунок 5. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, объемное отображение (VR-реконструкция). Две печеночные артерии (треугольные стрелки): правая отходит от верхней брыжеечной артерии, левая – от чревного ствола. желудочно-двенадцатиперстная артерия отходит от правой печеночной артерии (стрелка)

the pancreas was completed. The proximal branch of the jejunum and the lower horizontal branch of the duodenum were mobilized and driven to the left under the superior mesenteric vein. The left hepatic artery, originated from the celiac trunk, was dissected, its pulsation was preserved, despite the narrowing of the celiac trunk determined by CT. Around the mouth of the celiac trunk there was a group of lymph nodes, 1.2 cm in diameter, they were dissected. The splenic artery and vein were preserved. The stomach was mobilized, transected at the border of the middle and lower thirds with the preservation of the left gastric artery. The preparation, consisting of 1/3 of the stomach, duodenal and proximal loop of the jejunum, pancreas, common bile duct, was removed en bloc. Reconstruction of the gastrointestinal tract was carried out by anastomosing the common hepatic duct and the remaining part of the stomach with a loop of the jejunum using the end-to-side method (Fig. 6). Operation duration – 360 minutes, blood loss – 400 ml.

The postoperative period was without complications. On the third day the drainages were removed from the abdominal cavity, on the 10th day the patient was discharged in a satisfactory condition.

Microscopic examination revealed an intra-ductal papillary tumor of the intrapancreatic part of the common bile duct of the intestinal type, associated with a microfocus of a highly differentiated invasive carcinoma, with invasion into the submucosal layer to a depth of 0.5 mm. No signs of tumor growth were found in the resection margins; there were no signs of tumor growth in the studied 15 lymph nodes. The stage of the disease was established: T1N0M0, G1, R0.

On selected insulin therapy (insulin glargine – 10 units subcutaneously, 1 time per day; and soluble insulin (human genetically engineered) – 4 units subcutaneously, 3 times a day before breakfast, lunch, dinner), the target level of glycated hemoglobin is less than 7.5 %. Glycemic profile (4-fold blood sampling for glucose): sample 1 – 6.2 mmol/L, sample 2 – 3.7 mmol/L, sample 3 – 8 mmol/L, sample 4 – 6 mmol/L. The patient is recommended to undergo monotherapy (capecitabine 1250 mg/m² 2 times a day on the 1st and 14th days, every 21 days for 6 months).

At present, the follow-up period is 32 months, and no signs of disease recurrence have been identified.

Discussion

The combination of malignant neoplasms of the biliopancreatoduodenal zone with complete transposition of organs in world literature is represented by only a few cases. We conducted a literature search on the MEDLINE network, the search query was (“pancreas” or “pancreaticoduodenectomy” or “pancreatectomy” or “pancreatic neoplasms” or “common bile duct neoplasms”) and “situs inversus”. A description of only 14 cases of pancreaticoduodenal resection with a reverse arrangement of organs was found, and only one of them had concomitant manifestations of the heterotaxy syndrome, while agenesis of the dorsal pancreatic rudiment was not observed [3–15]. The clinical case No. 1 presented by us is the third case of GPDR performed in case of LDS adenocarcinoma in a patient with complete transposition of internal organs [5, 15].

Heterotaxia is a complex genetically determined syndrome that combines various abnormal malformations of the abdominal and thoracic organs and develops as a result of a defect in lateralization during early embryogenesis with an approximate frequency of 1 case per 10–40 thousand [2]. With heterotaxy, various variants of anomalies are possible and there is no single description of them. In some cases, agenesis of the dorsal pancreatic

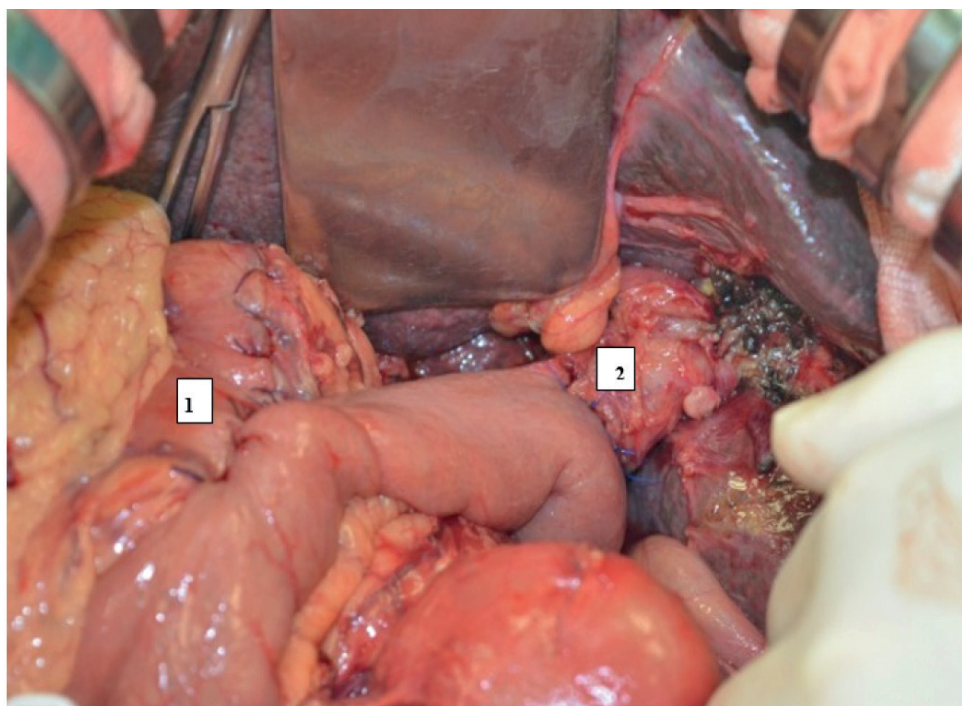


Figure 6. Intraoperative photo. A complete view of the reconstructive stage after total pancreatectomy. 1 – gastroenteral anastomosis, 2 – hepatic-jejunal anastomosis

Рисунок 6. Интраоперационное фото. Законченный вид реконструктивного этапа после тотальной панкреатэктомии. 1 – гастроэнтероанастомоз, 2 – гепатикоjejunoанастомоз

rudiment may be observed, however, the absence of the body and tail of the pancreas may be isolated and not combined with other anomalies. In a systematic review by J. Cienfuegos et al. (2016), devoted to agenesis of the dorsal part of the pancreas, a description of 53 patients is presented. None of these cases had total organ transposition with dextrocardia. Pancreatic cancer was diagnosed in 7 patients and ampullar carcinoma – in 2, total pancreatectomy was performed in all 9 cases [16].

In clinical case No. 2, the patient had a combination of such extremely rare developmental anomalies as complete transposition of organs (*situs inversus totalis*) and heterotaxy syndrome, manifested in the form of polysplenia, aplasia of the hepatic segment of the inferior vena cava, agenesis of the dorsal pancreatic rudiment (“short” pancreas iron), intrapancreatic course of the right hepatic artery, departing from the superior mesenteric artery, rotational anomalies in the development of the intestine. We did not find similar observations in foreign and domestic literature.

Despite a detailed study of the vascular anatomy before surgery, during the operation, the main difficulties arose during the mobilization of

the pancreatoduodenal complex due to anatomical disorientation and the lack of standard (habitual) topographic and anatomical landmarks for the surgeon. The most difficult step was the isolation of the right hepatic artery with the preservation of its blood flow, located in the parenchyma of the pancreas.

In the published observations of other authors [3–15], the minimum time of surgical interventions was 9 hours or more. In our cases, the duration of surgical interventions was about 6 hours. In part, this can be associated with a preliminary detailed analysis of the developmental anomalies detected on multislice computed tomography, the patient’s asthenic body type, as well as with sufficient experience in performing similar, but standard operations by members of the operating teams (a total number of more than 800 operations).

There were no peculiarities in the conduct of anesthesia or in the course of the postoperative period.

Conclusion

Performing gastropancreatoduodenal resection or total pancreatectomy for *situs viscerum inversus* is a technically complex but feasible intervention

that requires the utmost concentration of attention from the operating surgical team. Successful operation is possible with a thorough preoperative examination, including a detailed study of individual anatomy (multispiral computed tomography in the vascular mode) and preoperative planning of surgical intervention. Clarification of vascular

anatomy at the preoperative stage in each specific case allows minimizing the risks of intraoperative complications. Such surgical interventions should be performed in large multidisciplinary medical centers, and the operating team should have extensive experience in operations on the organs of the biliopancreatoduodenal area.

References / Литература

1. Yamamoto T., Yagi S., Kinoshita H., Sakamoto Y., Okada K., Kenji Uryuhara K., et al. Long-term survival after resection of pancreatic cancer: A single-center retrospective analysis. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):262–8. DOI: 10.3748/wjg.v21.i1.262
2. Lambert T.E., Kuller J., Small M., Rhee E., Barker P. Abnormalities of fetal situs: An overview and literature review. *Obstet Gynecol Surv.* 2016;71(1):33–8. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000262
3. Sakaguchi O., Kamio H., Sakurai H., Kumagai K., Kobayashi E., Kakita N., et al. Pancreas head carcinoma associated with situs inversus viscerum totalis. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1985;86(1):111–5.
4. Organ B.C., Skandalakis L.J., Gray S.W., Skandalakis J.E. Cancer of bile duct with situs inversus. *Arch Surg.* 1991;126(9):1150–3. DOI: 10.1001/archsurg.1991.01410330112017
5. Bilimoria M.M., Parsons W.G., Small W. Jr., Talamonti M.S. Pancreaticoduodenectomy in a patient with ampullary carcinoma and situs inversus. *Surgery.* 2001;130(3):521–4. DOI: 10.1067/msy.2001.113377
6. Tsunoda S., Miyashita T., Murata M. Pancreaticoduodenectomy for common bile duct cancer in a patient with situs inversus totalis: A case report. *Int Surg.* 2006;91(1):24–7.
7. Macafee D.A., Armstrong D., Hall R.I., Dhingra R., Zaitoun A.M., Lobo D.N. Pancreaticoduodenectomy with a “twist”: The challenges of pancreatic resection in the presence of situs inversus totalis and situs ambiguus. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33(4):524–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2006.09.029
8. Sceusi E.L., Wray C.J. Pancreatic adenocarcinoma in a patient with situs inversus: A case report of this rare coincidence. *World J Surg Oncol.* 2009;18(7):98. DOI: 10.1186/1477-7819-7-98
9. Maruyama Y., Horiuchi H., Okabe Y., Kawahara R., Uchida S., Sakai T., et al. Perioperative challenges associated with a pancreaticoduodenectomy and distal pancreatectomy for pancreatic cancer in patients with situs inversus totalis: Report of two cases. *Surg Today.* 2010;40(1):79–82. DOI: 10.1007/s00595-009-4064-z
10. Mohandas S., Dickson-Lowe R., Karanjia N. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas with situs inversus totalis – Case report with review of literature. *J Gastrointest Cancer.* 2012;43(1):136–8. DOI: 10.1007/s12029-011-9352-3
11. Benhammane H., Kharmoum S., Terraz S., Berney T., Nguyen-Tang T., Genevay M., et al. Common bile duct adenocarcinoma in a patient with situs inversus totalis: Report of a rare case. *BMC Res Notes.* 2012;5:681. DOI: 10.1186/1756-0500-5-681
12. Kyuno D., Kimura Y., Imamura M., Uchiyama M., Ishii M., Meguro M., et al. Pancreaticoduodenectomy for biliary tract carcinoma with situs inversus totalis: Difficulties and technical notes based on two cases. *World J Surg Oncol.* 2013;11:312. DOI: 10.1186/1477-7819-11-312
13. Khatsiev B., Baichorov E., Kuzminov A. Pancreatic adenocarcinoma in a pregnant patient with situs inversus: A case report. *International Journal of Biomedicine.* 2014;4(2):107–8.
14. Chen C., Yi X., He Y., Cai S., Gu G., Sun C., et al. Pancreatic head cancer involving variant common hepatic artery with situs inversus totalis. *ANZ J Surg.* 2018;88(5):506–8. DOI: 10.1111/ans.13431
15. Guo C.X., Chen W., Yao W.Y., Li G.G., Zhang Q., Chen Y.W., et al. The first report of laparoscopic pancreaticoduodenectomy for primary duodenal carcinoma in a patient with situs inversus totalis: Report of a rare case. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2019;29(3):29–33. DOI: 10.1097/SLE.0000000000000659
16. Cienfuegos J., Rotellar F., Salguero J., Benito A., Solórzano J.L., Sangro B. Agnesis of the dorsal pancreas: Systematic review of a clinical challenge. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016;108(8):479–84. DOI: 10.17235/reed.2016.4474/2016

Information about the authors

Roman V. Ischenko — Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Surgery of the Medical Scientific and Educational Center, Acting Head of the Department of Surgical Diseases of the Faculty of Fundamental Medicine, Moscow State University named after M.V. Lomonosov.
Contact information: ischenkov@rambler.ru;
119192, Moscow, Lomonosovsky ave., 27, bld. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>

Yuri V. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Surgery Department, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency.
Contact information: ivanovkb83@yandex.ru;
115682, Moscow, Orekhovy blvd, 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

Сведения об авторах

Ищенко Роман Викторович — доктор медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии Медицинского научно-образовательного центра, исполняющий обязанности заведующего кафедрой хирургических болезней факультета фундаментальной медицины, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».
Контактная информация: ishenkov@rambler.ru;
119192, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 27, корп. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0260-6922>

Иванов Юрий Викторович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».
Контактная информация: ivanovkb83@yandex.ru;
115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

Alexander V. Smirnov* – Cand. Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Surgery, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency.
Contact information: alvsmirnov@mail.ru;
115682, Moscow, Orekhovy blvd, 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Смирнов Александр Вячеславович* – кандидат медицинских наук, врач-хирург отделения хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства».
Контактная информация: alvsmirnov@mail.ru;
115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Vasiliy N. Antipov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Thoracoabdominal Surgery No. 2, Donetsk Republican Cancer Center named after Professor G.V. Bondar.
Contact information: antipode.vn1984@gmail.com;
283092, Donetsk People's Republic, Donetsk, Polotskaya str., 2A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0597-3744>

Антипов Василий Николаевич – кандидат медицинских наук, заведующий отделением торакоабдоминальной хирургии № 2 Донецкого республиканского онкологического центра им. профессора Г.В. Бондаря.
Контактная информация: antipode.vn1984@gmail.com;
283092, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, ул. Полоцкая, д. 2а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0597-3744>

Submitted: 06.11.2022 Accepted: 27.12.2022 Published: 30.06.2023
Поступила: 06.11.2022 Принята: 27.12.2022 Опубликовано: 30.06.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых

В.Т. Ивашкин¹, О.С. Ляшенко^{1,*}, О.М. Драпкина², О.П. Алексеева³, С.А. Алексеенко⁴, Д.Н. Андреев⁵, А.Ю. Барановский⁶, О.В. Голощапов⁷, Н.В. Железнова⁸, О.Ю. Зольникова¹, И.Л. Кляритская⁹, Н.В. Корочанская¹⁰, Т.Л. Лапина¹, И.В. Маев⁵, Р.В. Масленников¹, Р.Г. Мязин¹¹, П.В. Павлов¹, М.В. Перекалина¹², Н.А. Писаренко¹³, А.В. Повторейко¹⁴, Е.А. Полуэктова¹, Л.А. Секретарева¹⁵, А.В. Ткачев¹⁶, Ю.М. Трошкина¹⁷, А.С. Трухманов¹, А.И. Ульянин¹, С.Г. Филатова¹⁸, В.В. Цуканов¹⁹, О.С. Шифрин¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

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

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» комитета здравоохранения, Курская область, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

¹² ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация

¹³ ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского», Петропавловск-Камчатский, Российская Федерация

¹⁴ ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница», Псков, Российская Федерация

¹⁵ ГБУ РМЭ «Медсанчасть № 1», г. Йошкар-Ола, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁷ ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Российская Федерация

¹⁸ ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко», Тамбов, Российская Федерация

¹⁹ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация

Цель: в клинических рекомендациях, предназначенных для врачей-гастроэнтерологов, врачей-терапевтов, врачей-инфекционистов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-колопроктологов, врачей-хирургов и врачей-эндоскопистов, представлены современные методы диагностики, профилактики и лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Основное содержание. *C. difficile*-ассоциированная болезнь — заболевание, развивающееся при снижении разнообразия кишечной микробиоты и избыточной колонизации *C. difficile*, токсины которой вызывают повреждение слизисто-эпителиального барьера с последующим развитием воспаления в стенке толстой кишки, а характерным клиническим проявлением служит диарея. Клиническая картина заболевания может варьировать от бессимптомного носительства, легкой или умеренной диареи, купирующейся самостоятельно, до обильной водянистой диареи, псевдомембранозного колита с развитием жизнеугрожающих осложнений. Диагностика *C. difficile*-ассоциированной болезни основана на оценке клинической картины заболевания, данных анамнеза, объективного осмотра пациента и лабораторного обследования образцов кала. Тяжесть заболевания определяется клиническими симптомами и данными лабораторного обследования. К дополнительным диагностическим методам, выполняющимся по показаниям и способствующим оценке степени тяжести, относятся эндоскопическое исследование толстой кишки и методы визуализации брюшной полости. Лечение следует назначать в случаях характерной клинической картины *C. difficile*-ассоциированной болезни и положительных результатов лабораторного тестирования образцов стула. Выбор препарата и схем лечения зависит от степени тяжести эпизода, наличия осложнений и того, является ли эпизод первичным, рецидивом или реинфекцией.

Заключение. Определение целевых групп пациентов для диагностики клостридиальной инфекции имеет важное значение в предотвращении гипердиагностики и последующего необоснованного лечения. Своевременная диагностика и лечение *C. difficile*-ассоциированной болезни позволят избежать развития жизнеугрожающих осложнений и улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: *C. difficile*-ассоциированная болезнь, псевдомембранозный колит, кишечная микробиота, антибактериальная терапия, трансплантация фекальной микробиоты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Барановский А.Ю., Голощапов О.В., Железнова Н.В., Зольникова О.Ю., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Павлов П.В., Перекалина М.В., Писаренко Н.А., Повторейко А.В., Полуэктова Е.А., Секретарева Л.А., Ткачев А.В., Трошкина Ю.М., Трухманов А.С., Ульянин А.И., Филатова С.Г., Цуканов В.В., Шифрин О.С. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ), Российской гастроэнтерологической ассоциации РГА и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):85–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults

Vladimir T. Ivashkin¹, Olga S. Lyashenko^{1,*}, Oksana M. Drapkina², Olga P. Alexeeva³, Sergei A. Alekseenko⁴, Dmitry N. Andreev⁵, Andrey Yu. Baranovsky⁶, Oleg V. Goloshchapov⁷, Natalia V. Zheleznova⁸, Oxana Yu. Zolnikova¹, Irina L. Klyaritskaia⁹, Natalya V. Korochanskaya¹⁰, Tatiana L. Lapina¹, Igor V. Maev⁵, Roman V. Maslennikov¹, Roman G. Myazin¹¹, Pavel V. Pavlov¹, Marina G. Perekalina¹², Nikita A. Pisarenko¹³, Anastasia V. Povtoreyko¹⁴, Elena A. Poluektova¹, Lada A. Sekretareva¹⁵, Alexander V. Tkachev¹⁶, Yuliya M. Troshkina¹⁷, Alexander S. Trukhmanov¹, Anatoly I. Ulyanin¹, Svetlana G. Filatova¹⁸, Vladislav V. Tsukanov¹⁹, Oleg S. Shifrin¹

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

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

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

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁶ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

⁹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹⁰ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

¹² Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

¹³ A.S. Lukashevsky Kamchatka Regional Hospital, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russian Federation

¹⁴ Pskov Regional Infectious Diseases Hospital, Pskov, Russian Federation

¹⁵ Medical Sanitary Unit No. 1, Yoshkar-Ola, Russian Federation

¹⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁷ Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation

¹⁸ V.D. Babenko Tambov Regional Clinical Hospital, Tambov, Russian Federation

¹⁹ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: the clinical practice guidelines intended for gastroenterologists, internal medicine specialists, infectious disease specialists, general practitioners (family doctors), coloproctologists, surgeons and endoscopists present modern methods of diagnosis, prevention and treatment of *C. difficile*-associated disease.

Key points. *C. difficile*-associated disease is a disease that develops when the diversity of the intestinal microbiota decreases and *C. difficile* excessively colonizes the colon, the toxins of which damage the intestinal muco-epithelial barrier, followed by the development of inflammation in the colon wall, with diarrhea being a characteristic clinical manifestation. The clinical presentation of the disease can vary from asymptomatic carriage, mild to moderate diarrhea that resolves on its own, to profuse watery diarrhea and pseudomembranous colitis with development of life-threatening complications. The diagnosis of *C. difficile*-associated disease is based on an assessment of the clinical presentation, medical history, an objective examination of the patient and laboratory stool tests. The disease severity is determined by clinical symptoms and laboratory findings. Additional diagnostic methods that are used according to indications and contribute to the assessment of severity include endoscopy of the colon and abdominal cavity imaging methods. Treatment should be initiated in cases of characteristic clinical presentation of *C. difficile*-associated disease and positive laboratory stool testing. The choice of drug and treatment regimen depends on the severity of the episode, the presence of complications, and whether the episode is initial, recurrent, or reinfection.

Conclusion. Determination of target groups of patients for the diagnosis of clostridial infection is important in preventing overdiagnosis and subsequent unnecessary treatment. Timely diagnosis and treatment of *C. difficile*-associated disease help avoiding the development of life-threatening complications and improve the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: *C. difficile*-associated disease, pseudomembranous colitis, intestinal microbiota, antibiotic therapy, fecal microbiota transplant

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

For citation: Ivashkin V.T., Lyashenko O.S., Drapkina O.M., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Baranovsky A.Yu., Goloshchapov O.V., Zheleznova N.V., Zolnikova O.Yu., Kiliaritskaia I.L., Korochanskaya N.V., Lapina T.L., Maev I.V., Maslennikov R.V., Myazin R.G., Pavlov P.V., Perekalina M.G., Pisarenko N.A., Povtoreyko A.V., Poluektova E.A., Sekretareva L.A., Tkachev A.V., Troshkina Yu.M., Trukhmanov A.S., Ulyanin A.I., Filatova S.G., Tsukanov V.V., Shifrin O.S. Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):85–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Clostridioides difficile (*C. difficile*)-ассоциированная болезнь — заболевание, развивающееся при снижении разнообразия кишечной микрофлоры и избыточной колонизации *C. difficile*, токсины которой вызывают повреждение слизисто-эпителиального барьера с последующим развитием воспаления в стенке толстой кишки, а характерным клиническим проявлением служит диарея [1].

Псевдомембранозный колит — тяжелое неспецифическое воспалительное заболевание толстой кишки, возникающее в результате повреждения эпителия и снижения кровотока к слизистой

оболочке, характерным признаком которого служат фибринозно-гнойные наложения на слизистой оболочке толстой кишки [2–5].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Основным этиологическим фактором развития *C. difficile*-ассоциированной болезни служит *Clostridioides difficile* (*C. difficile*) — грамположительная облигатно-анаэробная спорообразующая бактерия. В 2016 г. проведена официальная реклассификация, согласно которой отдельно был выделен вид *Clostridioides difficile*, имеющий таксономические и филогенетические отличия от других представителей рода *Clostridium* [6, 7]. Описаны нетоксигенные и токсигенные штаммы *C. difficile*. Нетоксигенные принадлежат к работным 847 и 032 и не вызывают воспаления слизистой

оболочки толстой кишки. Токсигенные штаммы могут стать причиной развития *C. difficile*-ассоциированной болезни. Выделяют несколько токсигенных штаммов, принадлежащих к риботипам 014, 015, 078, 244 и 027. Среди них наиболее клинически значимыми и ассоциированными с развитием тяжелых форм клостридиальной инфекции являются риботипы 027 и 078 [8–10].

Основной путь передачи инфекции фекально-оральный, а потенциальные резервуары включают в себя бессимптомных носителей, инфицированных и уже получивших лечение пациентов, загрязненную окружающую среду, в том числе поверхности (мебель, телефоны) и медицинский инвентарь [1, 5, 10, 11].

Жизненный цикл *C. difficile* включает прорастание спор в вегетативные клетки, размножение с последующей продукцией токсинов и завершается обратным образованием спор, которые необходимы для передачи между хозяевами и сохранению во внешней среде. Споры способны выживать в течение нескольких месяцев и устойчивы к нагреванию, антибиотикам и кислым значениям pH желудочного сока (5 и менее). Вегетативные формы *C. difficile* могут выживать в желудочном содержимом только при pH равном или превышающем 5.

Созревание спор до вегетативных форм происходит в дистальных отделах тонкой кишки и толстой кишке за счет комбинированного воздействия солей первичных желчных кислот (холат, таурохолат, гликохолат, деоксихолат) и L-глицина. Вторичные желчные кислоты (дезоксихолевая и литохолевая), наоборот, ингибируют созревание спор и образование токсинов. Ионы кальция (*in vivo*) способствуют активации сигнальных путей, запускающих процесс прорастания спор, а неэффективное всасывание кальция в кишечнике увеличивает риск развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [11, 12].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является естественной средой обитания токсигенных и нетоксигенных штаммов *C. difficile* у большинства новорожденных (15–70 %). Со временем, когда под воздействием естественных факторов формируется стабильный состав микробиоты, комменсальные микроорганизмы становятся преобладающими и обеспечивают защитную среду от токсигенных штаммов *C. difficile* за счет конкуренции за питательные вещества, синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), бактериоцинов, антимикробных пептидов и вторичных желчных кислот. Тем не менее около 5 % взрослого населения колонизированы токсигенными штаммами *C. difficile* [5, 11, 13].

Но колонизация *C. difficile* не всегда приводит к формированию клинических симптомов или развитию болезни, а может оставаться бессимптомной. Состав кишечной микробиоты у бессимптомных лиц аналогичен таковому у здоровых людей. Предполагается, что ежедневный риск

перехода от бессимптомной колонизации до развития *C. difficile*-ассоциированной болезни снижается с течением времени, что может быть опосредовано реакцией адаптивной иммунной системы, проявляющейся в повышении титра сывороточных антител против токсинов А и В [1, 5].

Факторы риска клостридиальной инфекции могут быть обусловлены состоянием пациента (например, иммунный статус, полиморбидность), возможностью инфицирования спорами *C. difficile* (госпитализация, пребывание в стационарных учреждениях социального обслуживания) и нарушением состава кишечной микробиоты (применение антибиотиков, других лекарственных средств, хирургические вмешательства).

Изменение состава кишечной микробиоты, в первую очередь при приеме антибактериальных препаратов, приводит к колонизации токсигенными штаммами *C. difficile* толстой кишки, что считается первым этапом инфекции. К другим факторам риска, ассоциированным с изменением состава кишечной микробиоты, относятся возраст > 65 лет, прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), сопутствующие заболевания (воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), сахарный диабет, ожирение) [5, 13]. Основные изменения в составе кишечной микробиоты заключаются в уменьшении ее разнообразия, снижении количества *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* и увеличении количества *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* и *Clostridium* spp., что увеличивает риск развития *C. difficile*-ассоциированной болезни в 10 раз [1]. Сам возбудитель не инвазивен, его вирулентность обусловлена продукцией токсинов А (TcdA) и В (TcdB), а также ферментами, такими как коллагеназа, гиалуронидаза и хондроитинсульфатаза [11]. Традиционно токсин А считался «энтеротоксином», который играет доминирующую роль, нарушая целостность слизисто-эпителиального барьера и позволяя токсину В, «цитотоксину», проникать в энтероциты и собственную пластинку, проявляя токсические эффекты. Однако более поздние данные свидетельствуют о том, что оба токсина способны вызывать повреждение стенки толстой кишки за счет прямого разрушения эпителиоцитов и плотных контактов.

Повышение проницаемости слизисто-эпителиального барьера способствует активации иннатного иммунного ответа и продукции провоспалительных цитокинов с последующим апоптозом и некрозом эпителиоцитов. Нарушение кишечного барьера в сочетании с активацией иммунной системы стимулируют повышенную секрецию жидкости. Предполагается, что токсин В обладает более мощным провоспалительным действием и способен вызвать более тяжелую форму заболевания, чем токсин А, но оба токсина способны вызывать симптомы независимо друг от друга. Гипервирулентный штамм *C. difficile* NAP1/B1/027 характеризуется увеличенной выработкой

токсинов А и В, а также продуцирует особый бинарный токсин. Бинарный токсин считается «энтеротоксином» и способен увеличивать вирулентность *C. difficile* в присутствии токсинов А или В, индуцируя колонизацию патогена, продукцию провоспалительных цитокинов и подавляя защитную эозинофильную реакцию хозяина. Продукция данного токсина в дополнение к токсинам А и В *C. difficile* ассоциирована с тяжелым течением заболевания, более высокой смертностью и риском рецидива. Описаны случаи тяжелого течения *C. difficile*-ассоциированной болезни, вызванной штаммом, продуцирующим только бинарный токсин [3, 5]. Считается, что нарушение иммунного ответа на токсины *C. difficile*, а также новый контакт со спорами способствуют развитию рецидивов заболевания [5, 8]. Штаммы *C. difficile*, связанные с развитием внутрибольничной и внебольничной инфекции, не отличаются [14, 15].

Токсигенная *C. difficile* является также наиболее известным этиологическим фактором псевдомембранозного колита, развитие которого происходит при более тяжелом течении *C. difficile*-ассоциированной болезни. При этом *C. difficile*-ассоциированная болезнь и псевдомембранозный колит не являются взаимозаменяемыми терминами. Возможными этиологическими факторами псевдомембранозного колита также могут быть другие инфекционные агенты (золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*), кишечная палочка (*Escherichia coli*), цитомегаловирус, криптоспоридии), лекарственные препараты (нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), химиотерапевтические препараты), некоторые заболевания толстой кишки (микроскопический колит, воспалительные заболевания кишечника (ВЗК), ишемический колит) и системные васкулиты (болезнь Бехчета). Заболевание развивается вследствие снижения оксигенации, повреждения эпителия толстой кишки и нарушения кровотока к слизистой оболочке с последующим образованием псевдомембран на слизистой оболочке, состоящих из некротизированных эпителиальных клеток, фибрина, слизи и лейкоцитов [2–5].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

C. difficile служит основной причиной развития диареи у госпитализированных лиц. В конце XX века заболеваемость *C. difficile*-ассоциированной болезнью возросла во многих странах мира, и в настоящее время данное заболевание относится к наиболее значимым нозокомиальным инфекциям [5].

Инфицирование *C. difficile* может проявляться широким спектром клинических признаков, от бессимптомного носительства до легкой или умеренной диареи и развития молниеносного жизнеугрожающего колита [15, 16].

В первые дни госпитализации частота инфицирования *C. difficile* с возможным развитием клинических симптомов заболевания колеблется от 2,1 до 20 % и растет с увеличением длительности пребывания в стационаре. После одного месяца пребывания в стационаре частота инфицирования может увеличиться до 50 %. При этом только у 25–30 % колонизированных пациентов развивается диарея [5]. Распространенность бессимптомного носительства среди здоровых лиц, госпитализированных пациентов и больных, длительно находящихся в стационаре, составляет < 2, 3–26 и 5–7 % соответственно [10]. Вероятность инфицирования *C. difficile* у неколонизированного здорового человека в медицинском учреждении составляет 2,3 %, в учреждениях длительного ухода 0,37 %, вне медицинского учреждения 0,12 %. Вероятность инфицирования здорового неколонизированного человека от пациента с *C. difficile*-ассоциированной болезнью вне медицинского учреждения составляет 0,1 %, а от бессимптомного колонизированного лица – 0,05 % [15].

Увеличение заболеваемости, развитие более тяжелых форм *C. difficile*-ассоциированной болезни и смертности в конце XX века обусловлены появлением эпидемического гипервирулентного штамма NAP1/B1/027, в то время как у бессимптомных носителей определялись другие штаммы [10, 15]. Риск рецидива инфекции составляет 10–35 % с последующим повышением риска повторных рецидивов до 65 % после каждого эпизода. До 75–85 % случаев рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни связаны с чрезмерным увеличением колониеобразующих единиц (КОЕ) того же штамма. Реинфекция вызывается новым штаммом [10, 15, 17].

В РФ инфекция *C. difficile* выявлена в 34,4 % случаев антибиотико-ассоциированной диареи у пациентов в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга [18].

В целом, в настоящее время отмечается снижение темпов и стабилизация общей заболеваемости *C. difficile*-ассоциированной болезнью во всем мире, что объясняется быстро снижающейся распространенностью гипервирулентного штамма NAP1/B1/027 на фоне улучшения алгоритмов диагностики и схем лечения, а также расширения программ рационального применения антибиотиков. Общее число случаев *C. difficile*-ассоциированной болезни в мире снизилось с 476 400 в 2011 г. до 462 100 в 2017 г. В США за 2017 г. было зарегистрировано 223 900 случаев *C. difficile*-ассоциированной болезни и 12 800 смертельных исходов. Тем не менее общая смертность непосредственно от *C. difficile*-ассоциированной болезни оценивается в 5 %, тогда как смертность вследствие развития осложнений достигает 15–25 %, а в отделениях интенсивной терапии – до 34 % [5, 13, 15].

Общее число случаев рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни также снизилось и остается стабильным. Так, в США этот показатель

снизился с 93 400 до 69 800 в период с 2011 по 2017 год. Однако за последнее десятилетие отмечен рост внебольничной инфекции *C. difficile* [8, 10, 19], которая составляет от 10 до 43 % зарегистрированных случаев *C. difficile*-инфекции [8, 10, 15]. Согласно последним данным, в США заболеваемость внебольничной *C. difficile*-ассоциированной болезнью увеличилась с 52,88 на 100 000 человек в 2012 г. до 65,93 на 100 000 человек в 2017 г. В Канаде этот показатель за период 2005–2015 гг. увеличился с 6,09 до 9,56 на 100 000 человек в год [15, 20]. Пациенты с внебольничной инфекцией, как правило, моложе (средний возраст 50 лет), имеют более низкие показатели смертности (0,07 %), а у значительной части (36 %) не было в анамнезе применения антибиотиков [15].

Таким образом, расширение групп риска инфицирования *C. difficile* как среди пациентов, так и среди здоровых лиц, возможное развитие осложнений, в том числе фатальных, сохраняющийся риск рецидивирования и реинфицирования, достаточно высокие показатели заболеваемости, смертности и рост внебольничной инфекции определяют актуальность изучения мер профилактики и лечения данного заболевания [15, 16].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

A04.7 Энтероколит, вызванный *Clostridium difficile*

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой классификации *C. difficile*-ассоциированной болезни не существует.

В зависимости от связи возникновения симптомов с оказанием медицинской помощи и/или нахождением в стационаре выделяют внебольничную и внутрибольничную инфекцию. Внутрибольничная инфекция *C. difficile* характеризуется появлением симптомов на 4-е сутки и далее после госпитализации. Внебольничная, соответственно, проявляется возникновением симптомов вне стационара. Возникновение симптомов в течение 4 недель после выписки считается внебольничной, связанной с оказанием медицинской помощи инфекцией *C. difficile*. Возникновение симптомов в течение первых 48 часов госпитализации или спустя не менее 4 недель после выписки считается спорадической внебольничной инфекцией *C. difficile*. Такое разграничение делает акцент на рисках развития клостридиальной инфекции, что важно с эпидемиологической точки зрения [8, 10].

В зависимости от наличия клинических симптомов, их выраженности и наличия осложнений

выделяют бессимптомное носительство *C. difficile*, легкое / умеренной тяжести и тяжелое/осложненное течение *C. difficile*-ассоциированной болезни [1, 5, 10, 21]. В настоящее время не существует валидированных критериев для оценки степени тяжести *C. difficile*-ассоциированной болезни [10, 21]. Легкое / умеренной тяжести течение *C. difficile*-ассоциированной болезни, как правило, характеризуется диареей без признаков системной инфекции [21]. Тяжелое/осложненное течение *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуется наличием лихорадки ($> 38,5^{\circ}\text{C}$), лейкоцитоза ($> 15 \times 10^9/\text{л}$) и повышения уровня креатинина ($> 1,5 \text{ мг/дл}$) [10]. В таблице 1 суммированы основные признаки, позволяющие выделить различные степени тяжести клостридиальной инфекции.

В зависимости от времени возникновения симптомов и их связи с предыдущими эпизодами клостридиальной инфекции выделяют первичный эпизод, рецидив и реинфекцию. Первичный эпизод *C. difficile*-ассоциированной болезни характеризуется появлением симптомов в сочетании с положительным диагностическим тестом на токсины *C. difficile* и отсутствием признаков клостридиальной инфекции в течение предшествующих 8 недель [10]. Для рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни характерно появление симптомов и положительный результат теста после временного разрешения симптомов при стандартном лечении первичного эпизода в предыдущие 2–8 недель, но чаще всего в течение первой недели после лечения [10]. Реинфекция *C. difficile* – появление симптомов и положительный результат анализа кала на наличие токсинов при стандартном лечении первичного эпизода, ассоциированные с инфицированием новым штаммом *C. difficile*. Временной порог для различия между рецидивом и реинфекцией составляет от 8 до 20 недель [8, 10, 15].

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина *C. difficile*-ассоциированной болезни может варьировать от бессимптомного носительства, легкой или умеренной диареи, купирующейся самостоятельно, до обильной водянистой диареи, псевдомембранозного колита с развитием жизнеугрожающих осложнений [5, 15, 16, 21]. (см. табл. 1).

Основным клиническим симптомом *C. difficile*-ассоциированной болезни считается диарея (≥ 3 эпизодов жидкого стула, по Бристольской шкале 6–7, в течение 24 часов) [8].

C. difficile может поражать любой отдел толстой кишки, но чаще локализуется в дистальных отделах [5]. Инкубационный период может длиться более одной недели (до 28 дней), в среднем составляет 2–3 дня. У большинства пациентов основным клиническим симптомом является легкая диарея (до 5 раз в сутки), спонтанное выздоровление происходит

Таблица 1. Проявления *C. difficile*-ассоциированной болезни в зависимости от тяжести ее течения [8, 10, 22–26]

Table 1. Manifestations of *C. difficile*-associated disease depending on its severity [8, 10, 22–26]

Течение заболевания Course of the disease	Основные критерии Main criteria	Дополнительные признаки** Secondary signs**
Бессимптомное носительство Asymptomatic carriage	Отсутствие диареи при носительстве токсигенного штамма <i>C. difficile</i> и/или наличии токсинов в образцах кала Absence of diarrhea when carrying a toxigenic <i>C. difficile</i> strain and/or presence of toxins in stool samples	
Легкое / умеренной тяжести Mild/moderate	Диарея (неоформленный стул ≥ 3 раз в сутки, тип 6–7 по Бристольской шкале), в том числе в сочетании с болью в животе Diarrhea (loose stools ≥ 3 times a day, type 6–7 on the Bristol stool chart), including those associated with abdominal pain	<ul style="list-style-type: none"> – примесь слизи в стуле, – лейкоциты $< 15 \times 10^9/\text{л}$, – креатинин $< 1,5$ мг/дл, – положительный тест на скрытую кровь в кале, – тошнота, – снижение аппетита, – может наблюдаться субфебрильная лихорадка, умеренная болезненность при пальпации живота, неспецифическая эритема при эндоскопическом исследовании <ul style="list-style-type: none"> – mucus in the stool – white blood cells $< 15 \times 10^9/\text{L}$ – creatinine < 1.5 mg/dL – positive fecal occult blood test – nausea – decreased appetite – low-grade fever may be observed, moderate tenderness on palpation of the abdomen, nonspecific erythema on endoscopic examination
Тяжелое Severe	Водянистая диарея в сочетании с двумя и более признаками: – гипоальбуминемия (альбумин сыворотки < 30 г/л), – лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9/\text{л}$), – лихорадка ($> 38,5$ °C), – креатинин $> 1,5$ мг/дл (или более чем в 1,5 раза выше исходного уровня креатинина, или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25 % по сравнению с исходным уровнем), – абдоминальная боль и болезненность при пальпации Watery diarrhea with two or more of the following – hypoalbuminemia (serum albumin < 30 g/L) – leukocytosis $> 15 \times 10^9/\text{L}$ – fever (> 38.5 °C) – creatinine > 1.5 mg/dL (or more than 1.5 times baseline creatinine or 25 % decrease in glomerular filtration rate from baseline) – abdominal pain and tenderness on palpation	<ul style="list-style-type: none"> – тошнота, – общая слабость, – вздутие живота, – сухость слизистых оболочек, – снижение тургора кожи, – наличие псевдомембран при эндоскопическом исследовании <ul style="list-style-type: none"> – nausea – fatigue – bloating – dry mucous membranes – decreased skin turgor – presence of pseudomembranes in endoscopic examination
Осложненное Complicated	Критерии тяжелого течения* в сочетании с 1 и более признаком: – гипотензия, – шок, – илеус, – мегаколон, – изменение сознания, – уровень сывороточного лактата $> 2,2$ ммоль/л,	<ul style="list-style-type: none"> – тошнота, – вздутие живота, – ригидность мышц передней брюшной стенки, – повышение печеночных ферментов <ul style="list-style-type: none"> – nausea – bloating – anterior abdominal wall muscle stiffness – hepatic enzyme increase

Продолжение таблицы 1 / Continuation of the table 1

Осложненное Complicated	– органная недостаточность (необходимость искусственной вентиляции легких, почечная недостаточность и др.) Criteria for severe disease* in combination with one or more signs: – hypotension – shock – ileus – megacolon – altered level of consciousness – serum lactate level > 2.2 mmol/L – organ failure (the need for artificial lung ventilation, renal insufficiency, etc.)	
----------------------------	--	--

Примечание. * – Водянистая диарея отсутствует у пациентов с илеусом и токсическим мегаколоном. ** – Суммированы дополнительные симптомы, которые могут возникать у пациентов с различной степенью тяжести *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Note. * – no watery diarrhea in patients with ileus and toxic megacolon; ** – summarizes additional symptoms that may develop in patients with varying severity of *C. difficile*-associated disease.

через 5–10 дней после отмены антибиотиков. Чаще всего диарея возникает во время или сразу после антибактериальной терапии [8, 10, 25].

Помимо диареи могут возникать боль в животе, лихорадка, тошнота и рвота, слабость, потеря аппетита. Анализ кала на скрытую кровь часто бывает положительным, хотя активное кишечное кровотечение наблюдается редко. В редких случаях могут быть признаки реактивного артрита. В наиболее тяжелых случаях в клинической картине заболевания на первый план выходят такие симптомы, как дегидратация, гипоальбуминемия с периферическими отеками и последующим гиповолемическим шоком. Тяжелые осложнения *C. difficile*-ассоциированной болезни включают токсический мегаколон, перфорацию толстой кишки, парез кишечника, почечную недостаточность, синдром системной воспалительной реакции, септицемию и смерть [5, 10].

Клиническая картина псевдомембранозного колита характеризуется диареей, схваткообразной болью в животе, лихорадкой. Заболевание может протекать с развитием осложнений, таких как электролитные нарушения, илеус, мегаколон, кишечные кровотечения, перфорация толстой кишки [2, 4, 5].

Стоит отметить, что у колонизированных пациентов также может быть диарея, не связанная с наличием *C. difficile*-ассоциированной болезни. Клинические признаки, указывающие на альтернативный диагноз, включают отсутствие ответа на лечение в нетяжелых случаях, атипичное течение (включая хроническую диарею), периодичность и отсутствие отрицательной динамики симптомов без лечения, чередование диареи и запоров в анамнезе [27].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Диагностика C. difficile-ассоциированной болезни основана на оценке клинической картины заболевания, данных анамнеза, объективного осмотра пациента и лабораторного обследования образцов кала. Определение целевых групп пациентов для диагностики клостридиальной инфекции имеет важное значение в предотвращении гипердиагностики и последующего необоснованного лечения: обследование на наличие C. difficile-ассоциированной болезни следует проводить только у пациентов с впервые возникшей в течение 24 часов диареей (жидкий стул тип 6–7 по Бристольской шкале, не менее 3-х раз в сутки) без другой очевидной причины диареи. При подозрении на кишечную непроходимость приемлемо получить образец ректального мазка. Важным диагностическим признаком является наличие доказанного фактора риска (в частности, недавняя антибактериальная терапия, пожилой возраст, пребывание в стационаре). Тяжесть заболевания определяется клиническими симптомами и данными лабораторного обследования. К дополнительным диагностическим методам, выполняющимся по показаниям и способствующим оценке степени тяжести, относятся эндоскопическое исследование толстой кишки и методы визуализации брюшной полости. При диагностике C. difficile-ассоциированной болезни необходимо оценить не только степень тяжести, но также является ли эпизод первичным, рецидивом или реинфекцией [5, 8, 10, 21, 25, 27].

Критерии установления диагноза/состояния: диагноз и степень тяжести *C. difficile*-ассоциированной болезни устанавливаются на основании клинических, анамнестических и лабораторно-инструментальных данных.

2.1. Жалобы и анамнез

Характерные для пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью жалобы описаны в таблице 1

(см. раздел 1.5 «Классификация») и разделе 1.6 «Клиническая картина».

• Рекомендуется тщательный сбор анамнеза для исключения других причин диареи и выявления факторов риска клостридиальной инфекции у пациентов с диареей для определения показаний к проведению лабораторной диагностики клостридиальной инфекции.

Уровень убедительности рекомендаций

В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: в первую очередь следует исключить прием слабительных в течение предшествующих 48 часов после появления симптомов. К другим неинфекционным причинам диареи относятся прием химиотерапевтических средств, энтеральное питание, хирургическое вмешательство на брюшной полости и сопутствующие заболевания, такие как ВЗК, синдром раздраженного кишечника (СРК). При этом данные состояния и заболевания могут сами по себе быть факторами риска клостридиальной инфекции [8, 25]. Считается, что основными факторами риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни служат пожилой возраст, госпитализация в стационар и антибиотикотерапия. Применение антибиотиков — наиболее важный модифицируемый фактор риска, который напрямую влияет на состав кишечной микробиоты. Назначение почти всех классов антибиотиков связано с развитием *C. difficile*-ассоциированной болезни, но наибольший риск представляют клиндамицин, пенициллины, цефалоспорины третьего/четвертого поколений, карбапенемы и фторхинолоны, за которыми следуют макролиды и сульфаниламиды/триметоприм [16, 25]. Считается, что нарушение состава кишечной микробиоты под воздействием антибиотиков носит длительный характер, а риск развития *C. difficile*-ассоциированной болезни возрастает как во время терапии, так и в течение 3 месяцев после ее окончания. Во время терапии антибиотиками и в течение первого месяца после нее риск развития клостридиальной инфекции увеличивается в 7–10 раз и в 3 раза в последующие 2 месяца. Риск клостридиальной инфекции прямо пропорционален длительности приема и количеству антибиотиков. Тем не менее даже краткое воздействие антибиотика, например в качестве профилактической меры при хирургических вмешательствах, увеличивает риск колонизации *C. difficile* и развития симптомов у пациента [5, 8, 10, 13, 28]. К доказанным факторам риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни также относятся: иммунодефицитные состояния (ВЗК, ВИЧ, онкологические заболевания, состояния после трансплантации органов и, соответственно, прием иммуносупрессивных и химиотерапевтических препаратов), хирургические вмешательства на ЖКТ (особенно резекция толстой кишки), зондовое питание, наличие

конкурирующих заболеваний (почечная недостаточность, сахарный диабет, муковисцидоз, заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем), снижение кислотности желудочного сока (в первую очередь прием ИПП, а также блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов) [5, 8, 10, 25]. Было показано, что длительный прием ИПП снижает разнообразие кишечной микробиоты и может в 2 раза увеличивать риск инфицирования *C. difficile*. Частота развития *C. difficile*-ассоциированной болезни у лиц, получающих ИПП, на 65–75 % выше, чем в популяции здоровых лиц. Однако этот фактор риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни остается спорным. Во-первых, диарея является одним из побочных эффектов приема ИПП. Во-вторых, в тех исследованиях и систематических обзорах, в которых была показана связь увеличения частоты клостридиальной инфекции у пациентов, получающих ИПП, не учитывались другие факторы, такие как пожилой возраст, сопутствующие заболевания и прием антибиотиков, что может исказить результаты [27]. К факторам риска рецидива *C. difficile*-ассоциированной болезни относятся назначение антибиотиков во время или после лечения первого эпизода, пожилой возраст (≥ 65 лет), женский пол, наличие в анамнезе эпизодов *C. difficile*-ассоциированной болезни (риск развития после первичного эпизода — 20 %, после двух эпизодов — 40 %, после трех — 65 %), сопутствующие заболевания (хронические заболевания почек, ВЗК), прием иммуносупрессивных препаратов, питание через назогастральный зонд, снижение кислотности желудочного сока (длительный прием ИПП, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов) [10, 15]. Прогностические факторы риска развития тяжелого/осложненного течения заболевания указаны в разделе 7 («Дополнительная информация»).

2.2. Физикальное обследование

Данные физикального обследования различаются в зависимости от степени тяжести *C. difficile*-ассоциированной болезни (табл. 1). В случае легкого / умеренной тяжести течения у пациентов может наблюдаться примесь слизи или крови в стуле, субфебрильная лихорадка, умеренная болезненность при пальпации живота. В случае тяжелого/осложненного течения *C. difficile*-ассоциированной болезни наблюдаются различные клинические симптомы, включая фебрильную лихорадку, диффузную боль в животе, вздутие живота, гиповолемию (сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи). При осмотре живота может определяться вздутие живота, при пальпации — диффузная болезненность, при перкуссии — тимпанит. Важно отметить, что у пациентов с тяжелым течением *C. difficile*-ассоциированной болезни может развиваться динамическая кишечная

непроходимость, клинически проявляющаяся не водянистой диареей, а, в том числе, отсутствием стула, в связи с чем диагностика может быть несвоевременной, что в случае прогрессирования состояния может привести к развитию токсического мегаколона или перфорации толстой кишки. Пациенты с осложненным течением заболевания гемодинамически нестабильны, могут определяться признаки гипотонии, шока, нарушения сознания, перитонита, синдрома системной воспалительной реакции [21, 25, 26].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Рекомендуется использовать для лабораторной диагностики только образцы жидкого стула (по Бристольской шкале 6–7) у пациентов с впервые возникшей в течение 24 часов диареей (≥ 3 эпизодов в стуки) неясного генеза для тестирования на клостридиальную инфекцию [5, 10, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: на практике не всегда удается исключить риск инфицирования *C. difficile* только по наличию или усугублению клинических проявлений диареи. Если у пациента наблюдается диарея, в том числе в сочетании с болью в животе, которая не может быть полностью объяснена наличием сопутствующего заболевания (ВЗК) или проводимым лечением (энтеральное зондовое питание, химиотерапия, прием слабительных), целесообразно проводить лабораторное обследование на наличие *C. difficile*. Исследование показано при сохранении симптомов на фоне отмены терапии (например, препаратов для химиотерапии, слабительных) или энтерального зондового питания [10, 25]. Пациентам с подозрением на кишечную непроходимость возможно проводить диагностику образцов ректального мазка [5, 27]. В случае приема пациентом с подозрением на клостридиальную инфекцию, но с отсутствием диареи на момент осмотра антидиарейных препаратов (например, лоперамида) целесообразно отменить препарат за 24 часа до исследования образцов стула.

• Не рекомендуется проводить лабораторное обследование на наличие *C. difficile* пациентам без диареи (бессимптомным) для предотвращения гипердиагностики и последующего необоснованного лечения [5].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: нецелесообразно обследовать на клостридиальную инфекцию пациентов без диареи, за исключением эпидемиологических целей. Такой подход может быть уместен в целях инфекционного контроля, например перед поступлением в онкологический стационар или отделение трансплантологии [27].

• Рекомендуется проводить не менее 2 методов лабораторного тестирования образцов стула

у пациентов с диареей неясного генеза для диагностики клостридиальной инфекции [5, 8, 10, 21, 25, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: существует несколько лабораторных тестов, позволяющих определить наличие *C. difficile* в кале посредством выявления самого возбудителя, продуцируемых им токсинов или фермента глутаматдегидрогеназы (ГДГ). Эти тесты основаны на культуральном, молекулярно-генетическом или серологическом методах (табл. 2). Культуральный метод с использованием питательных сред позволяет не только определить наличие вегетативных клеток или спор *C. difficile*, но также оценить цитотоксичность путем обнаружения свободных токсинов *C. difficile* с использованием реакции нейтрализации на культуре клеток и определить чувствительность к антибактериальным препаратам. В основе молекулярно-генетического метода лежит ПЦР (полимеразная цепная реакция). Данный метод позволяет выявить гены, кодирующие токсины А, В и бинарный токсин, тем самым подтверждая наличие токсигенного штамма *C. difficile*. Серологический метод основан на иммунохимическом анализе (ИХА (иммунохроматографический анализ), ИФА (иммуноферментный анализ) и РАЛ (реакция агглютинации латекса) с использованием специфических антител, антигенами к которым служат ГДГ или токсины А и В *C. difficile*.

В настоящее время считается, что ни один из доступных лабораторных тестов не подходит в качестве отдельного инструмента для диагностики *C. difficile*-ассоциированной болезни. Каждый из них имеет свои особенности в проведении и интерпретации результатов, а также разную чувствительность, специфичность, и, соответственно, прогностическую ценность (табл. 3). Тесты на основе культурального метода считаются эталонными в диагностике клостридиальной инфекции. Метод выделения токсигенной культуры/спор обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Метод определения цитотоксичности в реакции нейтрализации на культуре клеток обладает высокой специфичностью, но для него отсутствует стандартизация в обработке образцов кала и интерпретации результатов, что снижает его чувствительность. Культуральный метод является трудоемким, длительным в исполнении, должен проводиться только в хорошо оснащенных лабораториях квалифицированным персоналом и, несмотря на надежность, редко используются в рутинной практике [8, 10]. В связи с этим эталонный метод заменен более простыми в использовании и быстрыми тестами, такими как ПЦР, ИФА, ИХА. Тесты с использованием РАЛ также относятся к тестам старого

Таблица 2. Методы диагностики *C. difficile* [8, 10, 25–27, 29, 30]Table 2. Methods for diagnosing *C. difficile* [8, 10, 25–27, 29, 30]

Метод Method	Анализ Assay	Время исследования Test time	Цель исследования Test purpose
Культуральный Culture	Выделение токсигенной культуры на питательной среде Isolation of toxigenic culture on a culture medium	48–72 часа 48–72 hours	Вегетативные клетки или споры <i>C. difficile</i> , токсины А и В Vegetative cells or spores of <i>C. difficile</i> , toxins A and B
	Определение цитотоксичности в реакции нейтрализации на культуре клеток Determination of cytotoxicity in a cell cytotoxicity neutralization assay	24–48 часов 24–48 hours	Токсины А и В Toxins A and B
Молекулярно-генетический Molecular genetic	ПЦР PCR	2–4 часа 2–4 hours	Гены, кодирующие токсины А, В, бинарный токсин Genes encoding toxins A, B, binary toxin
Серологический Serological	ИХА	15–30 минут	ГДГ, токсины А и В
	ИСА	15–30 минут	GDH, toxins A and B
	ИФА	1–4 часа	ГДГ, токсины А и В
	ELISA	1–4 часа	GDH, toxins A and B
	РАЛ LA	30 минут 30 minutes	ГДГ, токсины А и В GDH, toxins A and B

Примечание. ГДГ – фермент глутаматдегидрогеназа.

поколения и редко используются в рутинной практике.

Оценка наличия *C. difficile* методом ПЦР обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Данный тест позволяет подтвердить наличие токсигенного штамма *C. difficile*, но имеет ограничения в использовании, а именно высокую стоимость и трудности в интерпретации результатов. ПЦР является качественным методом (положительный или отрицательный) и не может характеризовать бактериальную нагрузку и жизнеспособность *C. difficile*. Выявление генов, кодирующих токсины, не всегда означает, что штамм продуцирует их в данный момент. Если диарея имеет другое происхождение, обнаружение такого штамма может ввести в заблуждение [5, 8, 27, 29]. Наиболее популярным в настоящее время считается серологический метод (ИФА, ИХА) ввиду его низкой стоимости и простоты выполнения. Его достоинства еще в том, что можно использовать минимальные объемы исследуемого материала, а также автоматизировать все этапы исследования, что важно в интерпретации данных. Недостатком является то, что данный тест может обладать высоким уровнем ложноположительных результатов и межлабораторными различиями. Имеются сообщения о том, что положительный результат анализа ИФА коррелирует с клиническими симптомами и исходами,

но может быть отрицательным на ранних стадиях (из-за меньшей бактериальной нагрузки) и у пациентов с осложненным течением заболевания.

При исследовании образца стула серологическим методом следует соблюдать правила транспортировки и хранения. После получения образца стула его следует хранить при температуре +4 °С (в холодильнике) и использовать для тестирования в течение следующих 24 часов. Это чрезвычайно важно, поскольку токсин, находящийся в образце, легко разлагается при комнатной температуре и примерно через 2 часа его нельзя обнаружить в полученном материале [5, 8, 10, 25, 27, 29]. Определить наличие ГДГ в стуле также возможно с использованием серологического метода, однако это не позволяет дифференцировать наличие у пациента именно токсигенного штамма, так как ГДГ – это фермент, продуцируемый, в том числе, нетоксигенными штаммами. Ввиду этого данный тест рекомендован только в качестве скрининга.

Разработаны коммерческие ИХА тест-системы для экспресс-анализа в виде пластиковых пластин с окнами для внесения материала, учета результата и контроля, позволяющие определить не только наличие ГДГ в стуле, но также токсинов А и В. Данные тесты просты в использовании, позволяют быстро получить результат и не требуют специально обученного

медицинского персонала, но по чувствительности уступают другим методам иммуноанализа и нет четких критериев для интерпретации данных [5, 8, 10, 27, 30, 31]. Отсутствие консенсуса в отношении наилучшего метода лабораторной диагностики связано также с тем, что в большей части литературных источников в качестве сравнительного стандарта или эталонного метода используется культуральный, который никогда не был стандартизован [10].

В настоящее время в России, по данным государственного реестра медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий (www.roszdravnadzor.gov.ru), зарегистрирован 1 набор реагентов (экспресс-тест) для определения антигенов *S. difficile* ГДГ + токсина А + токсина В в образцах кала методом ИХА, 2 набора реагентов (экспресс-тест) для определения антигенов токсина А + токсина В в образцах кала методом ИХА, 4 набора реагентов для диагностики *in vitro* токсинов А и В методом ИФА, 1 набор реагентов для диагностики *in vitro* токсинов А и В с помощью ПЦР-анализатора. Также зарегистрированы питательные среды, добавки и компоненты питательных сред для микробиологической диагностики *S. difficile*.

• Рекомендуется использовать двух- или трехступенчатый алгоритм лабораторной диагностики образцов стула у пациентов с диареей и наличием факторов риска клостридиальной инфекции для увеличения диагностической ценности положительного результата лабораторного тестирования [5, 8, 10, 21, 25, 27, 29, 30].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: стандартизованного алгоритма диагностики клостридиальной инфекции в настоящее время нет. Предполагается, что для оптимизации диагностики клинически значимой *S. difficile*-ассоциированной болезни, отличия колонизации от активной инфекции целесообразно использование двух- и трехступенчатых алгоритмов (см. приложение Б) [10, 25]. В качестве первичной ступени / скрининга целесообразно проводить тест с высокой прогностической ценностью отрицательного результата, то есть с высокой вероятностью отсутствия заболевания, если тест отрицательный (например, определение ГДГ (ИХА) или генов, кодирующих токсины А и В, бинарный токсин (ПЦР)). В случае отрицательного результата клостридиальная инфекция исключается. При получении положительного результата следующим этапом целесообразно провести тест с высокой прогностической ценностью положительного результата, то есть с высокой вероятностью наличия заболевания (токсины А и В (ИФА, ИХА)). Положительный результат второго теста подтверждает наличие клостридиальной инфекции. В случае отрицательного результата второго теста необходима клиническая оценка, такая лабораторная картина может быть в трех ситуациях: *S. difficile* с уровнем токсина ниже порога обнаружения, ложноотрицательный результат ИФА/ИХА на токсины А и В или носительство *S. difficile*. Образцы стула с отрицательным результатом на наличие ГДГ, но с положительным результатом на наличие токсинов должны

Таблица 3. Характеристики методов, использующихся для диагностики *S. difficile* [8, 10, 26, 27, 29, 31]

Table 3. Characteristics of methods used to diagnose *S. difficile* [8, 10, 26, 27, 29, 31]

Тест Test	Чувствительность (%) Sensitivity (%)	Специфичность (%) Specificity (%)	Дифференциация колонизации от активной инфекции Differentiation of colonization from active infection
Культуральный метод: Выделение токсигенной культуры Culture method: Isolation of toxigenic culture	90–100	90–99	да yes
Определение цитотоксичности Determination of cytotoxicity	65–100	90–98	
ПЦ (гены, кодирующие токсины А, В, бинарный токсин) PCR (genes encoding toxins A, B, binary toxin)	77–100	87–100	нет no
ИФА (токсины А и В) ELISA (toxins A and B)	43–100	84–100	да yes
ИХА (ГДГ) ICA (GDH)	29–86	76–100	нет no
ИХА (токсины А и В) ICA (toxins A and B)	29–79	89–100	да yes

быть протестированы повторно, так как данный результат недействителен (схема 1, приложение Б) [5, 27].

Альтернативный алгоритм лабораторной диагностики клостридиальной инфекции основан на проведении серологического анализа (ИФА/ИХА) для определения токсинов А/В *C. difficile* в кале совместно с ГДГ или ПЦР для выявления генов токсинов А, В, бинарного токсина. При получении отрицательных результатов первых двух лабораторных тестов исключается клостридиальная инфекция, а при положительных результатах, соответственно, подтверждается. В том случае когда исследуются наличие ИФА/ИХА для определения токсинов А/В *C. difficile* в сочетании с ГДГ, но один из тестов отрицательный, а второй положительный, для подтверждения результата проводится исследование генов, кодирующих токсины А и В, бинарный токсин (ПЦР), результат которого подтверждает или исключает клостридиальную инфекцию, что является трехэтапным алгоритмом. У пациентов с подозрением на рецидивирующую инфекцию возможно проведение тестирования, включающего определение токсинов А/В *C. difficile* (ИФА, ИХА) (схема 2, приложение Б) [8, 10, 21, 25, 26].

• Рекомендуется проводить общий и биохимический анализы крови с оценкой уровня лейкоцитов, СРБ, креатинина, общего белка, альбумина, электролитов пациентам с подтвержденной клостридиальной инфекцией для определения степени тяжести и выявления осложнений.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: в зависимости от степени тяжести и наличия осложнений в общем анализе крови может наблюдаться повышение уровня лейкоцитов (лейкоцитоз), в биохимическом — повышение уровня С-реактивного белка, гипоальбуминемия, признаки острой почечной недостаточности. В случае легкого / умеренной тяжести течения *C. difficile*-ассоциированной болезни в анализах крови может наблюдаться лейкоцитоз до $15 \times 10^9/\text{л}$, уровень креатинина не более 1,5 мг/дл. При тяжелом/осложненном течении *C. difficile*-ассоциированной болезни в общем анализе крови признаки лейкоцитоза (более $15 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови могут быть выявлены признаки нарушения функции органов-мишеней, а именно повышение креатинина более 1,5 мг/дл или более чем в 1,5 раза выше исходного уровня. У таких пациентов могут определяться признаки нарушения электролитного баланса, соответствующие гиповолемии, признаки лактоацидоза. В случае развития осложнений также могут быть признаки системного воспаления, такие как гипоальбуминемия. При развитии гипотензии могут наблюдаться признаки дисфункции органов-мишеней, вторичной по отношению

к гипоперфузии, например повышение печеночных ферментов [10, 25, 27].

• Не рекомендуется проводить повторное тестирование образцов стула у пациентов с диареей и первично отрицательным результатом лабораторного тестирования, выполненного для диагностики клостридиальной инфекции [5, 8, 10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: повторное тестирование в течение 7 дней после первоначального отрицательного результата не рекомендуется из-за высокого риска ложноположительных результатов, очень низкой диагностической ценности (2 %) и вероятности ненужного лечения [5, 8, 10, 25]. Повторное тестирование на наличие *C. difficile* можно рассматривать только в случае ухудшения состояния пациентов с характерной клинической картиной и отрицательными результатами первичного лабораторного тестирования [10].

• Не рекомендуется оценивать уровень фекальных биомаркеров воспаления (кальпротектин, лактоферрин) пациентам с подозрением на клостридиальную инфекцию для определения тяжести заболевания или риска рецидива [10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: биомаркеры воспаления, такие как кальпротектин и лактоферрин, могут позволить отличить воспалительные причины диареи (например, ВЗК) от невоспалительных причин (например, СРК). Лактоферрин представляет собой железосвязывающий гликопротеин, обнаруженный в нейтрофилах, и его концентрация в стуле пропорциональна количеству нейтрофилов в нем. Кальпротектин — кальций-связывающий белок, обнаруженный в цитозоле нейтрофилов, его концентрация также пропорциональна степени выраженности воспаления в кишечнике [10]. Однако данные маркеры являются неспецифическими, поэтому их исследование не является информативным методом [8]. В настоящее время недостаточно данных для их применения в качестве дополнительного метода диагностики клостридиальной инфекции, что связано с небольшой когортой пациентов в исследованиях, небольшим количеством проспективных исследований и использованием различных методов лабораторного тестирования, что осложняет интерпретацию данных. Несмотря на это воспалительные биомаркеры могут служить дополнительным инструментом для выявления пациентов с высоким риском тяжелого течения *C. difficile*-ассоциированной болезни [10, 25].

2.4. Инструментальные диагностические исследования

• Рекомендуется проводить методы визуализации органов брюшной полости (рентгенографию,

ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ)) пациентам с клостридиальной инфекцией в случаях тяжелого/осложненного течения заболевания для своевременной диагностики состояния и выбора тактики лечения [5, 8, 25].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: методы визуализации органов брюшной полости (рентгенография, УЗИ, МСКТ) не являются методом выбора при диагностике клостридиальной инфекции. У пациентов с легкой / умеренной тяжести течением *C. difficile*-ассоциированной болезни дополнительные методы визуализации не требуются. В случае проведения данных методов у таких пациентов могут определяться вздутие петель и утолщение стенки толстой кишки. Их использование имеет большое значение при диагностике осложненных. Ультразвуковая визуализация является особенно хорошим методом контроля ширины просвета толстой кишки. Обзорная рентгенография органов брюшной полости может выявить расширение петель тонкой и толстой кишок, наличие уровней жидкости и воздуха в петлях кишки, наличие свободного воздуха в брюшной полости. Компьютерная томография брюшной полости и таза с пероральным и внутривенным контрастированием полезна у пациентов с тяжелой клостридиальной инфекцией для определения токсического мегаколона, перфорации кишечника или других признаков, требующих хирургического вмешательства. Наличие утолщения стенки толстой кишки по данным МСКТ у пациентов с неотчетливой клинической картиной и неубедительными лабораторными данными обладает высокой прогностической ценностью.

• Рекомендуется проводить колоноскопию с биопсией и последующим морфологическим исследованием биоптатов слизистой толстой кишки в случаях отсутствия ответа на лечение, прогрессивного ухудшения состояния или подозрении на альтернативный диагноз для его уточнения и определения дальнейшей тактики лечения [5, 8, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: колоноскопия не показана пациентам с легким / умеренной тяжести течением *C. difficile*-ассоциированной болезни, подтвержденной лабораторными тестами, в качестве рутинного метода. Исследование показано при наличии трудностей с диагностикой *C. difficile*-ассоциированной болезни, а именно, при типичной клинической картине, но отрицательных результатах лабораторного тестирования образцов стула, при отсутствии ответа на стандартный курс лечения или при подозрении на альтернативный диагноз, когда необходима прямая визуализация и/или биопсия слизистой оболочки толстой

кишки. Колоноскопия может быть выполнена при резком ухудшении течения заболевания для определения срочности оперативного вмешательства, например при подозрении на кишечную непроходимость. Если выполняется исследование, то предпочтительна ограниченная гибкая ректороманоскопия с минимальной инсуффляцией воздуха или без нее, чтобы избежать перфорации воспаленной толстой кишки. Псевдомембраны, обнаруженные во время процедуры, представляют собой возвышающиеся бляшки белого или желтого цвета, обычно диаметром около 2 см, которые распределены неравномерно и разделены нормальной слизистой оболочкой. Они не удаляются при промывании стенок кишечника. Распределение псевдомембран может варьировать. Не у всех пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью выявляются псевдомембраны, и их отсутствие не исключает инфекции *C. difficile*. Например, псевдомембраны редко встречаются при рецидивирующей клостридиальной инфекции или у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. С другой стороны, псевдомембранозный колит может быть вызван целым рядом различных причин, таких как болезнь Бехчета, микроскопический колит, ВЗК, ишемический колит, а также другими инфекциями (например, цитомегаловирус (ЦМВ) или кишечная палочка). Морфологическое исследование слизистой толстой кишки не является обязательным условием диагностики *C. difficile*-ассоциированной болезни. Данное исследование может быть полезным при проведении дифференциального диагноза диареи, в частности у симптоматических колонизированных пациентов, для исключения других причин (например, микроскопический колит или ВЗК). При нормальных результатах как эндоскопического, так и морфологического исследования маловероятно, что колонизация *C. difficile* является причиной диареи.

2.5. Иные диагностические исследования

• Рекомендуется консультация инфекциониста у пациентов с диареей, в том числе при отсутствии ответа на лечение или наступления клинического рецидива после лечения для исключения другой инфекционной причины диареи.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: в таких случаях необходимо исключение альтернативной причины диареи, например наложения другой инфекции [26].

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Лечение следует назначать в случаях характерной клинической картины *C. difficile*-ассоциированной болезни и при положительных

результатах лабораторного тестирования образцов стула. Пациенты с осложненным течением *C. difficile*-ассоциированной болезни должны получать лечение условиях отделения реанимации и интенсивной терапии. Назначение лечения эмпирически возможно в случаях характерной клинической картины, в том числе молниеносного начала и прогрессирования симптомов, но отрицательных результатах первичного лабораторного тестирования (ИФА) или невозможности вовремя провести диагностическое обследование. Эмпирическая терапия увеличивает риск ложноотрицательных анализов ПЦР через 1–3 дня после лечения [5, 8]. Выбор препарата и схем лечения зависит от степени тяжести эпизода, наличия осложнений и того, является ли эпизод первичным, рецидивом или реинфекцией (см. раздел 1.5 «Классификация»). Ранее препаратом выбора в качестве первой линии лечения выступал Метронидазол, второй — Ванкомицин. Однако в настоящее время имеется достаточно данных, подтверждающих эффективность Ванкомицина в качестве препарата первой линии лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни [32]. Помимо меньшей эффективности в достижении клинической ремиссии в сравнении с Ванкомицином, при лечении Метронидазолом зачастую необходимо пролонгирование лечения до 14 дней в связи с отсроченным ответом на лечение, чаще возникают рецидивы в течение 30 дней после лечения, а также могут наблюдаться различные побочные эффекты, в том числе нейротоксичность при повторном и длительном применении [8, 26]. Ванкомицин существует в двух лекарственных формах: капсулы и порошок для приготовления раствора. Все международные рекомендации по лечению клостридиальной инфекции основаны на применении капсул. Достоверной разницы в эффективности двух форм нет, но при использовании раствора для лечения *C. difficile*-ассоциированной инфекции требуется большая стандартная суточная доза (1000 мг). Кроме того, раствор Ванкомицина может быть использован у пациентов с невозможностью проглотить капсулу. Ограничением назначения капсул также является их стоимость [33]. В зарубежных рекомендациях препаратом первой линии лечения помимо Ванкомицина является Фидаксомин, однако данный препарат не зарегистрирован в РФ. Целью лечения является клиническое улучшение, нормализация лабораторных показателей, показателей методов визуализации брюшной полости (при наличии их изменений), эндоскопической картины (при псевдомембранозном колите) и предотвращение рецидива заболевания.

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Общие рекомендации

• Рекомендуется отмена принимаемой антибактериальной терапии, служащей фактором риска (см. пункт 2.1. «Анамнез»), у пациентов

с *C. difficile*-ассоциированной болезнью для улучшения клинического ответа на лечение и снижения риска рецидивов [8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: ключевую роль в лечении клостридиальной инфекции любой тяжести занимает как можно более быстрая отмена принимаемых антибактериальных препаратов, имеющих причинно-следственную и временную связь с развитием клинических симптомов, так как их дальнейшее применение снижает клинический ответ на лечение и увеличивает риск рецидивов. Отмену антибактериальной терапии следует рассматривать у всех пациентов с клостридиальной инфекцией, если это не противоречит лечению других заболеваний и состояний. Пациенты с легкой диареей, нормальным уровнем лейкоцитов и креатинина, у которых отсутствуют факторы риска тяжелого/осложненного течения заболевания (см. пункт 7) могут находиться под наблюдением в течение нескольких дней для оценки необходимости назначения дополнительного лечения помимо отмены антибактериальной терапии [26].

• Рекомендуется начинать терапию *C. difficile*-ассоциированной болезни эмпирически при наличии характерных признаков тяжелого/осложненного течения заболевания или при отсутствии возможности быстрого лабораторного тестирования для своевременного оказания медицинской помощи [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: решение вопроса о назначении лечения клостридиальной инфекции эмпирически зависит от тяжести течения заболевания и возможности быстрого лабораторного тестирования. В случае характерной клинической картины, но отрицательного результата первичного лабораторного тестирования (ИФА) также возможно эмпирическое назначение лечения [5]. В остальных случаях антибактериальную терапию клостридиальной инфекции следует начинать после лабораторного подтверждения диагноза для предотвращения необоснованного приема антибиотиков и связанного с этим роста полирезистентных штаммов [10].

• Не рекомендуется использовать препараты, замедляющие моторику кишки (например, Лоперамид) у пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью для снижения риска развития осложнений [8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: использование препаратов, замедляющих моторику толстой кишки, не рекомендуется ввиду риска развития осложнений, таких как дилатация толстой кишки, перфорация и, соответственно, повышение уровня смертности. Несмотря на то что по результатам

нескольких когортных исследований не было значимого повышения риска осложнений при применении данных препаратов, а также отсутствуют проспективные и рандомизированные исследования, в международных клинических рекомендациях не рекомендован прием препаратов, замедляющих моторику у пациентов с *C. difficile*-ассоциированной болезнью [34].

• Рекомендуется проведение регидратационной терапии пациентам с клостридиальной инфекцией при наличии признаков нарушения водно-электролитного баланса [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 5).

3.1.2. *C. difficile*-ассоциированная болезнь легкой/умеренной степени тяжести

• Рекомендуется назначение Ванкомицина (125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней) пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни легкой степени в качестве препарата первой линии лечения [5, 10, 24, 27, 32, 35].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: в сравнении с Метронидазолом у Ванкомицина минимальная системная абсорбция, поэтому он может быть назначен беременным и кормящим женщинам. Пациентам с ВЗК, иммунодефицитными состояниями в качестве препарата первой линии рекомендован Ванкомицин в стандартной дозе. При этом при ВЗК длительность терапии должна составлять минимум 14 дней, и целесообразно рассмотреть вопрос об эскалации принимаемой иммуносупрессивной терапии при отсутствии клинического ответа на лечение клостридиальной инфекции [27].

• Рекомендуется назначение Метронидазола (500 мг 3 раза в день перорально в течение 10–14 дней) пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни легкой степени при отсутствии возможности назначить Ванкомицин в качестве препарата первой линии лечения [8, 10, 24, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: если Ванкомицин недоступен или противопоказан, Метронидазол можно использовать в качестве альтернативы только при нетяжелом течении заболевания и отсутствии факторов риска тяжелого течения (см. пункт 7).

• Не рекомендуется назначение Рифаксимицина пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни легкой/умеренной степени тяжести в качестве первой линии терапии.

Уровень убедительности рекомендаций С
(уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: Рифаксимин *in vitro* показал антимикробную активность в отношении *C. difficile*, в связи с чем считается возможным

альтернативным препаратом для лечения. Кроме того, не оказывает негативного влияния на состав кишечной микробиоты, способствует росту *Lactobacillus*. Однако в настоящее время недостаточно убедительных доказательств, позволяющих рекомендовать его в качестве альтернативного препарата первой линии для лечения пациентов с клостридиальной инфекцией легкой/умеренной степени тяжести. Также не получено данных о его превосходстве над Ванкомицином или Метронидазолом [8]. По результатам одного поперечного исследования Рифаксимин показал эффективность у данной группы пациентов при отсутствии ответа на лечение Метронидазолом [36]. Необходимы дальнейшие качественные исследования.

3.1.3. *C. difficile*-ассоциированная болезнь тяжелого течения

• Рекомендуется назначение Ванкомицина (125 мг перорально 4 раза в день в течение 10 дней) пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни тяжелого течения в качестве препарата первой линии лечения [5, 8, 10, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется назначение Метронидазола парентерально 500 мг 3 раза в день каждые 8 часов пациентам с первым эпизодом *C. difficile*-ассоциированной болезни тяжелого течения при невозможности назначения пероральной формы Ванкомицина в качестве альтернативного препарата первой линии лечения [8, 26].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: у пациентов с тяжелым течением клостридиальной инфекции и нарушением пассажа по тонкой кишке возможно назначение Метронидазола в/в, поскольку препарат метаболизируется в печени и выводится через желчевыводящие пути в тонкую кишку.

3.1.4. *C. difficile*-ассоциированная болезнь осложненного течения

• Рекомендуется назначение Ванкомицина 500 мг перорально или через зонд 4 раза в день пациентам с осложненным течением клостридиальной инфекции в качестве первой линии консервативного лечения [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций А
(уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: на протяжении длительного времени Ванкомицин, назначаемый перорально в высоких дозах, был препаратом выбора у пациентов с осложненным течением клостридиальной инфекции, но, несмотря на это, отсутствуют доказательства высокого качества [10]. Это связано в первую очередь с отсутствием высококачественных рандомизированных исследований ввиду

того, что осложненное течение клостридиальной инфекции встречается редко [29].

- Рекомендуется назначение Ванкомицина ректально 500 мг в 100 мл физиологического раствора каждые 6 часов у пациентов с осложненной клостридиальной инфекцией при подозрении на кишечную непроходимость в качестве препарата первой линии консервативного лечения [8, 10, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: Ванкомицин в виде клизм следует вводить с осторожностью ввиду риска перфорации толстой кишки [8]. Также не вполне изучено, выходит ли достаточное количество препарата за пределы левых отделов толстой кишки при таком способе введения [10].

- Рекомендуется назначение Метронидазола парентерально 500 мг 3 раза в день каждые 8 часов совместно с пероральным или ректальным Ванкомицином пациентам с осложненным течением клостридиальной инфекции в качестве первой линии консервативного лечения [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: при внутривенном введении Метронидазол может достигать лечебной концентрации в воспаленной стенке толстой кишки [10].

3.1.5. Рецидивирующая

***C. difficile*-ассоциированная болезнь**

Предполагается, что у четверти пациентов будет еще как минимум один эпизод после лечения Метронидазолом или Ванкомицином. Последующие эпизоды могут быть вызваны леченным ранее штаммом (рецидив) или колонизацией новым штаммом (реинфекция) при наличии факторов риска (см. раздел 2.1. «Анамнез»). Независимо от штамма лечение будет одинаковым [8, 26]. Для определения оптимальной тактики лечения важно дифференцировать первый рецидив от рецидивирующего течения с более чем одним эпизодом [29].

Лечение первого рецидива

***C. difficile*-ассоциированной болезни**

- Рекомендуется назначение Ванкомицина в режиме постепенного снижения дозы или пульс-режима (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) пациентам с первым рецидивом клостридиальной инфекции, если для лечения первого эпизода применялся стандартный курс Ванкомицина или Метронидазола [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: результаты нескольких исследований показали, что пульс-терапия и постепенное снижение дозы Ванкомицина у пациентов с рецидивом клостридиальной инфекции

обеспечивают эффективность лечения до 74 %, особенно если для лечения первого эпизода использовался стандартный курс Ванкомицина или Метронидазола в стандартных дозах в течение 10 дней [8, 37]. Назначение пролонгированной терапии Ванкомицином предполагает уничтожение вегетативных спор, находившихся в состоянии покоя при 10-дневном курсе лечения [8]. Назначение Метронидазола не рекомендуется для лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции, поскольку частота начального и устойчивого ответа ниже, чем для Ванкомицина [10].

- Рекомендуется назначение Ванкомицина стандартным 10-дневным курсом у пациентов с первым рецидивом клостридиальной инфекции, если для лечения первого эпизода применялся Метронидазол [10, 24, 26, 29].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

Лечение последующих рецидивов

***C. difficile*-ассоциированной болезни**

- Рекомендуется назначение Ванкомицина в режиме постепенного снижения дозы или пульс-режима для лечения пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [10, 24, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

- Рекомендуется назначение Ванкомицина стандартным 10-дневным курсом с последующим назначением Рифаксимины у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [10, 24, 26].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: по результатам исследований предполагается, что назначение Рифаксимины после основного курса лечения может быть эффективной мерой снижения частоты рецидивов. Согласно международным рекомендациям Рифаксимин следует назначать после основного курса лечения в дозировке 400 мг три раза в день в течение 20 дней. Однако вопрос о целесообразности, дозировке и длительности остается спорным, особенно среди пациентов с высоким риском рецидива [38]. В небольшом РКИ пациенты получали Рифаксимин в дозе 400 мг три раза в день или плацебо в течение 20 дней сразу после завершения стандартной терапии. Рецидивы возникли у 5 из 33 (15 %) пациентов, получавших Рифаксимин, и у 11 из 35 (31 %) пациентов, получавших плацебо ($p = 0,11$) [39]. В другом исследовании 4-недельный курс приема Рифаксимины (400 мг три раза в день на протяжении 4 недель либо 400 мг три раза в день первые 2 недели, а далее 200 мг три раза в день в последующие 2 недели) достоверно снижал риск рецидивов в течение последующих 12 недель [38]. Необходимы дальнейшие исследования высокого качества. Одной из потенциальных проблем, связанных с использованием

Рифаксимина, является возможность возникновения резистентности [10, 40].

3.2. Хирургическое лечение

• Рекомендуется консультация хирурга пациентам с осложненным течением клостридиальной инфекции при отсутствии клинического улучшения или повышении уровня лактата ($\geq 2,2$ ммоль/л) или лейкоцитозе ($\geq 20 \times 10^9$ /л) для решения вопроса о хирургическом лечении [8, 10].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: хирургическое вмешательство влияет на прогноз пациента с осложненным течением клостридиальной инфекции. Показаниями для хирургического лечения служат токсический мегаколон, илеус, перфорация толстой кишки, перитонит, септический шок, синдром системной воспалительной реакции. Дополнительными факторами, связанными с повышенной смертностью, и служащими дополнительными маркерами тяжести и показаниями к оперативному лечению, являются лейкоцитоз $\geq 25 \times 10^9$ /л и повышение уровня лактата ≥ 5 ммоль/л. Хирургическое лечение может быть рассмотрено в случаях неэффективности всех консервативных методов лечения [26]. В систематическом обзоре было показано, что самыми сильными предикторами послеоперационной смертности являются предоперационная интубация, острая почечная недостаточность, полиорганная недостаточность и шок, требующий назначения вазопрессоров. Тотальная колэктомия с выведением илеостомы была связана с самыми низкими показателями смертности и повторных хирургических вмешательств. Однако менее обширные хирургические вмешательства могут быть рассмотрены для пациентов с ранней стадией заболевания [8].

• Рекомендуется субтотальная колэктомия с концевой илеостомой и сохранением ушитой культи прямой кишки у пациентов с осложненным течением клостридиальной инфекции для улучшения прогноза пациента [10, 26, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: субтотальная колэктомия является общепринятым методом хирургического лечения у пациентов с мегаколоном, перфорацией толстой кишки, острым животом, а также у пациентов с септическим шоком и связанной с ним полиорганной недостаточностью, снижая риск смертности [10, 26]. Несмотря на значительный объем (удаление большей части инфицированной толстой кишки), данный метод хирургического лечения позволяет избежать анастомоза с оставшейся частью прямой кишки путем наложения илеостомы и в дальнейшей перспективе закрыть стому пациента [27].

• Рекомендуется в качестве альтернативного метода хирургического лечения проведение отводящей

петлевой илеостомии с интраоперационным антеградным промыванием толстой кишки и последующим внутрисветным введением Ванкомицина у пациентов осложненной клостридиальной инфекцией для улучшения результатов лечения.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: данный альтернативный метод хирургического лечения был предложен не так давно, в 2011 г. Он включает в себя создание отводящей петлевой илеостомы с интраоперационным антеградным промыванием толстой кишки и последующим 10-дневным послеоперационным внутрисветным введением Ванкомицина через илеостому. Данный метод позволяет сохранить толстую кишку и является менее инвазивным (проводится лапароскопически). Несмотря на преимущества данного метода и его эффективность, необходимы дальнейшие исследования для подтверждения его эффективности [10, 26, 41]. Были опубликованы результаты ретроспективного исследования, включавшего 3201 пациента с *C. difficile*-ассоциированной болезнью, среди которых 613 перенесли петлевую илеостомию и 2408 — субтотальную колэктомию. Значимых различий в госпитальной летальности получено не было (25,96 и 31,18 %, соответственно, $p = 0,28$) [42]. Решение об объеме оперативного лечения принимает хирург.

3.3. Иное лечение

За последние несколько десятилетий благодаря многочисленным исследованиям приобрела популярность трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), которая в настоящее время является быстро развивающейся отраслью терапии [8]. Фундаментальной концепцией является доставка физиологичной фекальной микробиоты из стула здорового донора в кишечник пациента с клостридиальной инфекцией для коррекции нарушения состава кишечной микробиоты. С момента его первого описания, датированного 1983 г., многочисленные систематические обзоры и РКИ продемонстрировали эффективность и безопасность данного метода лечения среди пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией. ТФМ была включена в более ранние международные клинические рекомендации по лечению рецидивирующей клостридиальной инфекции, а также предполагается ее эффективность у пациентов с тяжелым/осложненным течением, не отвечающим на стандартный курс терапии при невозможности проведения хирургического лечения [10, 24, 27]. Изучено несколько методов доставки образцов от здорового донора — через зонд (оро-, назогастральный, назодуоденальный, назоеюнальный, толстокишечный трансэндоскопический), инфузию с помощью колоноскопии, клизмы и пероральные капсулы с замороженной или лиофилизированной

микробиотой. Было показано, что все методы имеют хороший уровень безопасности и схожие показатели эффективности (от 82 до 95 % после одной или двух трансплантаций в большинстве исследований [8]).

Однако из опубликованных исследований не до конца ясно, какой путь введения более эффективен, так как отсутствуют рандомизированные исследования. Каждый из методов обладает своими преимуществами и недостатками. Например, низкая стоимость и отсутствие необходимости в седации, но невозможность осмотра слизистой толстой кишки при применении зонда, необходимость в седации и инвазивность, но возможность осмотра слизистой толстой кишки и взятия биопсии при использовании колоноскопии, простота и неинвазивность, но невозможность достичь левых отделов при использовании клизм, а также неинвазивность и простота, но высокая стоимость при использовании капсул.

Как правило, ТФМ хорошо переносятся пациентами и имеет минимальные краткосрочные побочные эффекты, например боль в животе, вздутие живота, диарея, запор. Также описаны более тяжелые осложнения, связанные с переносом образцов стула, такие как микроперфорация толстой кишки, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), перитонит [43]. Долгосрочные последствия изменения микробиоты кишечника посредством ТФМ неизвестны. Учитывая разнообразие источников донорского стула, может наблюдаться рост бактерий, значение которых в настоящее время неизвестно, и некультивируемых бактерий, которые могут привести к непредвиденным последствиям для здоровья реципиента.

В 2012 г. было проведено исследование с участием 77 пациентов, в котором наблюдали за реципиентами ТФМ в течение 3 месяцев. У четырех из них (5 %) развились аутоиммунные или ревматологические заболевания. Однако нет достоверных доказательств причинно-следственной связи ТФМ с развитием этих заболеваний, что требует дальнейшего изучения [44]. Сложность проведения ТФМ заключается в отсутствии стандартизированных протоколов скрининга и отбора образцов стула, а также стандартизированных критериев выбора доноров. Тщательный отбор здорового донора является важнейшим шагом для предотвращения ятрогенной передачи инфекций [8, 43]. В настоящее время проводятся клинические исследования фазы III для дальнейшего изучения эффективности и возможности использования ТФМ в качестве первой линии лечения клостридиальной инфекции [8].

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам с тяжелым и осложненным течением клостридиальной инфекции, рефрактерностью к консервативному лечению и невозможностью проведения оперативного лечения [27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: имеются убедительные данные, позволяющие рассматривать ТФМ для лечения пациентов с клостридиальной инфекцией тяжелого/осложненного течения, не отвечающих на стандартный курс лечения (в течение 48–72 часов) и которые не подходят для проведения хирургического лечения. ТФМ может способствовать не только увеличению эффективности лечения, но также снижению риска колэктомии, сепсиса и смертности. Для достижения стойкого ответа может быть недостаточно одной процедуры ТФМ, а требуются несколько последовательных процедур в короткой последовательности (каждые 3–5 дней). Четкого протокола по режимам проведения ТФМ в настоящее время нет. Имеются клинические данные о возможности возобновления терапии Ванкомицином между процедурами ТФМ в данной группе пациентов для увеличения эффективности лечения или проведения ТФМ в ранние сроки после установки диагноза на фоне основного курса лечения [27].

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам с рецидивирующей клостридиальной инфекцией при неэффективности стандартной антибактериальной терапии [8, 10, 24, 26, 27, 29, 45].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: клинические исследования у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией показали значительное нарушение разнообразия кишечной микробиоты, а также относительной численности бактериальной популяции [10]. Было показано, что эффективность ТФМ превосходит стандартную антибактериальную терапию по клинической эффективности и более низкой частоте рецидивов [8, 46, 47]. Кроме того, назначение ТФМ после лечения Ванкомицином превосходит монотерапию Ванкомицином у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией [8, 47].

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам со вторым (и более) эпизодом клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [10, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам со вторым (и более) эпизодом клостридиальной инфекции с помощью колоноскопа или капсул с замороженной или лиофилизированной микробиотой [27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется проведение ТФМ пациентам со вторым (и более) эпизодом клостридиальной инфекции с помощью клизм при недоступности других методов введения для улучшения эффективности процедуры [27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).

• Рекомендуется проведение повторной ТФМ пациентам с рецидивом клостридиальной инфекции в течение 8 недель после первой трансплантации для улучшения эффективности процедуры и снижения риска последующих рецидивов [27].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4).**3.4. Оценка эффективности лечения**

• Рекомендуется оценка клинических симптомов и, при наличии изменений, лабораторных данных и результатов инструментального обследования у пациентов, получающих лечение *C. difficile*-ассоциированной болезни, для определения эффективности лечения [26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: в зависимости от степени тяжести клостридиальной инфекции оценка эффективности лечения включает оценку динамики клинических симптомов (нормализация стула, купирование боли в животе, нормализация температуры тела, исчезновение признаков дегидратации), лабораторных показателей (в частности, нормализация уровня лейкоцитов), показателей дополнительного инструментального обследования (толщина стенки и просвета кишки по данным УЗИ, МСКТ). Неспецифические фекальные маркеры воспаления (кальпротектин, лактоферрин) не подходят в качестве инструмента для оценки эффективности лечения.

• Не рекомендуется проводить повторное тестирование образцов стула у получавших терапию по поводу клостридиальной инфекции с целью оценки эффективности лечения для предотвращения ложноположительных результатов.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: повторное тестирование для оценки эффективности лечения не рекомендуется из-за высокого риска ложноположительных результатов, очень низкой диагностической ценности (2 %) и вероятности ненужного длительного лечения, поскольку более чем у 60 % пациентов могут быть положительные результаты даже после лечения из-за бессимптомного выделения спор в течение 6 недель [5, 8, 10, 25]. Также примерно в 25 % случаев после лечения клостридиальной инфекции может быть развитие постинфекционного синдрома раздраженного кишечника, диарейного или смешанного варианта [27].

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Меры медицинской реабилитации направлены на профилактику осложнений и нежелательных последствий хирургического лечения.

При легком или умеренном течении заболевания лечение проводится в амбулаторных условиях. Тяжелое или осложненное течение заболевания требуют госпитализации в круглосуточный стационар с отделением реанимации и интенсивной терапии.

У пациентов, которым потребовалось хирургическое лечение *C. difficile*-ассоциированной болезни возможна реабилитация в три этапа.

1-й этап — ранняя реабилитация, осуществляется непосредственно после хирургического лечения со 2-х по 14-е сутки. Основной задачей данного этапа является восстановление нормального функционирования ЖКТ после хирургического вмешательства. Именно на этом этапе чаще всего выявляются и должны быть скорректированы нарушения мочеиспускания. Важная роль отводится также контролю гомеостаза, мероприятия, направленным на заживление послеоперационных ран, купированию послеоперационного болевого синдрома, активизации пациента. В данный период проводится контроль общего анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы крови, общего анализа мочи.

2-й этап реабилитации начинается после 15 суток и продолжается по мере необходимости в последующем. Направлен на окончательное заживление послеоперационных ран с контролем за деятельностью ЖКТ и других систем организма. Данный этап возможно осуществлять как амбулаторно, так и в условиях стационара дневного или круглосуточного пребывания.

3-й этап реабилитации осуществляется в поздний реабилитационный период у пациентов перед реконструктивно-восстановительной операцией. Основной задачей на данном этапе является компенсация функции ЖКТ, мероприятия, направленные на выявление и коррекцию функции запирающего аппарата прямой кишки.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактические меры включают в себя предотвращение развития *C. difficile*-ассоциированной болезни (первичная профилактика) и рецидивов заболевания (вторичная профилактика). Учитывая то, что инфекция *C. difficile* является самой частой нозокомиальной инфекцией, а споры *C. difficile* обладают высокой контагиозностью, также выделяют профилактические меры распространения инфекции в стационаре при установленном случае заболевания.

5.1. Профилактика развития *C. difficile*-ассоциированной болезни (первичная профилактика)

• Рекомендуется рациональное использование антибактериальной терапии строго по показаниям для снижения риска развития *C. difficile*-ассоциированной болезни [10, 25–27, 48].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: рациональное использование антибиотиков, а именно минимизирование частоты, длительности и количества принимаемых препаратов, является основной мерой профилактики клостридиальной инфекции. Основные аспекты такого использования антибиотиков включают назначение их для лечения бактериальных, но не вирусных инфекций, строго по показаниям, прием антибиотика пациентом точно по назначению лечащего врача, а также предпочтителен выбор антибактериального препарата, действующего на определенный микроорганизм или группу микроорганизмов, но не широкого спектра действия [49]. В частности, следует ограничить прием фторхинолонов, клиндамицина и цефалоспоринов [10]. Также было показано, что частота клостридиальной инфекции увеличивается параллельно с увеличением количества принимаемых антибиотиков. Доказано, что рациональное использование антибиотиков является наиболее экономически эффективным методом значимого снижения заболеваемости клостридиальной инфекцией [8].

• Рекомендуется добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 пациентам, получающим антибактериальные препараты, для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни [50].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: более ранний метаанализ и систематический обзор показал значительное снижение риска развития *C. difficile*-ассоциированной диареи на фоне приема антибиотиков, особенно у госпитализированных пациентов, при применении пробиотических штаммов *Lactobacillus*, *Saccharomyces* и смеси пробиотических штаммов [51]. В недавнем метаанализе оценили 19 РКИ, включивших 6261 пациента, получавших *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. и *Streptococcus* spp, из них пробиотические штаммы *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., и *Streptococcus* spp. использовались отдельно или в комбинации. Исследование показало многообещающие результаты со снижением на > 50 % частоты клостридиальной инфекции у пациентов, получавших пробиотики одновременно с антибиотиками (без конкретизации пробиотического штамма). Причем эффективность была выше при назначении пробиотиков ближе к первой дозе антибиотика [52].

Прямым ингибирующим действием на токсины *C. difficile* обладает *Saccharomyces boulardii*

(*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745). Было показано, что этот пробиотический штамм ингибирует адгезию токсина А *C. difficile* к эпителиальным клеткам за счет продукции протеазы, инактивирующей рецептор для токсина А *C. difficile*, препятствует образованию биопленки *C. difficile* (in vitro) и стимулирует образование антител против токсина А *C. difficile*. Кроме того, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 способствует нормализации состава кишечной микробиоты, увеличению продукции КЦЖК, снижению воспалительной реакции за счет ингибирования продукции провоспалительного цитокина ИЛ-8 и подавления ядерного фактора транскрипции κВ (NF-κВ), а также образования вторичных желчных кислот, способных ингибировать вегетативные формы *C. difficile* [53–56]. *Saccharomyces boulardii* стабилен в широком диапазоне рН, включая низкие значения, при воздействии солей желчных кислот и желудочно-кишечных ферментов, а также устойчив к действию антибактериальных препаратов, так как относится к виду грибов (дрожжей) [57].

Результаты большого метаанализа подтверждают положительный эффект *Saccharomyces boulardii* в профилактике первого эпизода *C. difficile*-ассоциированной болезни [58]. В недавнем крупном когортном исследовании с участием 8763 госпитализированных пациентов было показано, что у пациентов, получавших *Saccharomyces boulardii* одновременно с назначением антибиотиков, риск развития клостридиальной инфекции был ниже (ОШ = 0,57, 95 % ДИ 0,33–0,96) по сравнению с пациентами, не получавшими *Saccharomyces boulardii* ($p = 0,035$), при этом эффективность была достоверно выше при раннем назначении *Saccharomyces boulardii* [59].

На территории РФ в качестве лекарственного средства зарегистрирован пробиотик, в составе которого есть штамм *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (по данным Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). Включен в 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 как лекарственное средство для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи, *C. difficile*-ассоциированной болезни [50]. Рекомендуемая доза *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 — 5×10^9 КОЕ 2 раза в день. Ограничением приема данного пробиотика является возможная фунгемия у пациентов с ослабленным иммунитетом, а также у пациентов с ЦВК (центральной венозной катетером) [57].

• Не рекомендуется прекращать лечение ИПП у пациентов при наличии показаний к их применению с целью снижения риска развития клостридиальной инфекции [10, 25].

Комментарии: несмотря на клинические данные, свидетельствующие о повышенном риске развития *C. difficile* при приеме ИПП, неоднородность данных, роль искажающих факторов, отсутствие взаимосвязи «доза — реакция» и другие методологические соображения существенно ограничивают их практическое применение. Как и любое другое лекарственное средство, ИПП должны назначаться строго по показаниям, особенно у пациентов высокого риска развития клостридиальной инфекции.

5.2. Профилактика рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни (вторичная профилактика)

• Рекомендуется выбор антибактериального препарата, связанного с более низким риском развития *C. difficile*-ассоциированной болезни пациентам, которым проведен успешный курс лечения первого эпизода Ванкомицином или Метронидазолом, но требуется дальнейшее лечение системными антибактериальными препаратами, для профилактики дальнейших рецидивов [5].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: использование дополнительных антибиотиков (кроме тех, которые используются для лечения клостридиальной инфекции) связано с повышенным риском длительной диареи и рецидива клостридиальной инфекции, поэтому их следует прекратить. Однако, если такая терапия необходима, предпочтительно выбирать антибиотики, которые связаны с более низким риском клостридиальной инфекции, такие как макролиды, аминогликозиды, сульфаниламиды, ванкомицин или тетрациклины.

• Рекомендуется эмпирическое назначение Ванкомицина перорально в низких дозах пациентам, получавшим лечение по поводу клостридиальной инфекции, в том числе с рецидивирующей клостридиальной инфекцией, и имеющим риск дальнейшего рецидивирования, но которым требуется дальнейшее назначение системных антибиотиков для профилактики дальнейших рецидивов клостридиальной инфекции [27, 60, 61].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: пациенты, которым требуется дальнейшее назначение системных антибиотиков сразу или через короткое время после лечения клостридиальной инфекции, подвержены повышенному риску рецидива клостридиальной инфекции и осложнений [10]. В таких случаях предполагается продление лечения Ванкомицином или назначение его эмпирически, но в более низких дозах (например, 125 мг в сутки). Однако

исследования немногочисленны и данные их противоречивы. В одном ретроспективном исследовании продление курса Ванкомицина более чем на 10–14 дней не показало положительных результатов в снижении риска рецидива [62]. Опубликовано два ретроспективных когортных исследования, в которых изучался риск рецидива клостридиальной инфекции после успешного лечения первого эпизода у пациентов, получавших последующее лечение антибиотиками в сочетании или без с приемом Ванкомицина, доза и режим приема которого различались, и без назначения данного препарата [63, 64]. Оба исследования показали снижение риска рецидива при эмпирическом назначении Ванкомицина при приеме антибиотиков в течение 90 дней или при повторной госпитализации в течение 1–22 месяцев после лечения эпизода *C. difficile*-ассоциированной болезни. Одно исследование показало снижение риска у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией, но не у пациентов с одним эпизодом в анамнезе [64]. В настоящее время отсутствуют проспективные рандомизированные исследования вторичной профилактики клостридиальной инфекции, которые могли бы послужить в качестве рекомендаций, но назначение Ванкомицина в малых дозах на фоне приема системных антибиотиков может быть целесообразным. Факторами, влияющими на необходимость такой профилактики, могут быть период времени между лечением эпизода клостридиальной инфекции и необходимостью назначения системных антибиотиков, количество и тяжесть предыдущих эпизодов, коморбидность пациента [10].

• Рекомендуется добавление пробиотического штамма *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 к основному курсу лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [27, 45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: По результатам систематических обзоров и метаанализов *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 показал хорошие результаты в профилактике дальнейших рецидивов у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией при добавлении к основному курсу лечения [45, 65, 66]. Рекомендуемая доза *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 — 5×10^9 КОЕ 2 раза в день.

• Рекомендуется добавление пребиотика олигофруктозы к основному курсу лечения рецидивирующей клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: рекомендуемая доза олигофруктозы — 4 г 3 раза в день.

• Рекомендуется назначение Безлтоксумаба в сочетании со стандартным курсом лечения у пациентов с рецидивирующей клостридиальной инфекцией или наличием факторов риска рецидива клостридиальной инфекции для снижения риска последующих рецидивов [24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 2).

Комментарии: Безлтоксумаб представляет собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, нейтрализующее токсин *B. C. difficile*. Препарат был одобрен FDA (Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) в 2016 г. для снижения риска рецидивов у пациентов из группы высокого риска, получающих лечение по поводу клостридиальной инфекции [8, 26]. Также препарат зарегистрирован в РФ (по данным Государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). В двух многоцентровых плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы было показано, что у пациентов, получавших Безлтоксумаб, наблюдалось значительное снижение частоты рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни после 12 недель лечения. Хотя большинство пациентов получали препарат в течение 6 дней после начала стандартного лечения антибиотиками, не было никаких различий в частоте рецидивов *C. difficile*-ассоциированной болезни в зависимости от времени инфузии безлтоксумаба [67]. Препарат вводят в дозе 10 мг/кг в виде инфузии в течение 60 минут без необходимости корректировки дозы при почечной или печеночной недостаточности. Несмотря на хорошую переносимость, у 10 % пациентов были отмечены побочные инфузионные реакции, препарат нужно с осторожностью применять у пациентов с сердечной недостаточностью [8]. Результаты исследований показали, что применение Безлтоксумаба снижает не только риск рецидивов, но также необходимость в проведении ТФМ (трансплантации фекальной микробиоты), способствует сокращению повторных госпитализаций в течение 30 дней у пациентов с одним или несколькими факторами риска рецидива и сокращению сроков госпитализаций [68, 69]. Эффективность данного препарата в снижении риска рецидива клостридиальной инфекции не зависит от выбора антибактериального препарата, стандартного курса лечения, времени постановки диагноза и времени инфузии [70]. Несмотря на многообещающие свойства препарата, необходимы дальнейшие исследования для сравнения с ТФМ, стандартным курсом антибактериальной терапии в отношении эффективности, безопасности и стоимости [8, 29].

• Не рекомендуется прекращать лечение ИПП у пациентов с клостридиальной инфекцией

при наличии показаний к их применению с целью снижения риска рецидива [27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 4).

Комментарии: пациенты с клостридиальной инфекцией должны быть оценены на предмет целесообразности назначения антисекреторной терапии. Терапия должна быть продолжена при наличии соответствующих показаний.

5.3. Профилактика распространения *C. difficile* в стационаре

• Рекомендуется размещать пациентов с диагностированной клостридиальной инфекцией в отдельных палатах с отдельным туалетом для предотвращения дальнейшей передачи инфекции в стационаре [5, 10, 25, 26].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: в случае ограниченного количества одноместных палат с отдельным туалетом предпочтение следует отдавать пациентам с недержанием кала. Помимо этого, должна быть доступна для мытья рук и душа, чтобы уменьшить количество спор на коже пациента. В случае невозможности размещения в отдельной палате следует избегать контактов между пациентами (например, чтение одних и тех же книг/журналов, использование одного и того же телефона), у пациента должна быть отдельная мебель.

• Рекомендуется группировать пациентов, инфицированных *C. difficile*, и размещать их отдельно от пациентов, инфицированных другими микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью (например, метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus* или ванкомицин-резистентным штаммом *Enterococcus*), для предотвращения дальнейшей перекрестной передачи инфекции в стационаре [10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется использование перчаток и халатов медицинскими работниками при входе в палату и оказании медицинской помощи пациенту с *C. difficile*-ассоциированной болезнью для предотвращения риска дальнейшего распространения инфекции [5, 10, 25–27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: ношение перчаток в сочетании с гигиеной рук должно снизить концентрацию *C. difficile* на руках медицинского персонала. Следует также соблюдать осторожность, чтобы предотвратить загрязнение рук при снятии перчаток. Использование халатов, желативно одноразовых, было рекомендовано из-за потенциального загрязнения *C. difficile* рабочей формы медицинского персонала и высокого качества доказательств снижения передачи других

кишечных микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью.

• Рекомендуется соблюдать превентивные меры предосторожности при контакте с пациентом с подозрением на клостридиальную инфекцию до получения результатов лабораторного обследования [10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

• Рекомендуется продолжить соблюдать меры предосторожности при контакте с пациентом с диагностированной *C. difficile*-инфекцией в течение минимум 48 часов после купирования диареи [10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

• Рекомендуется соблюдать гигиену рук после контакта с пациентом с клостридиальной инфекцией или после снятия перчаток для предотвращения риска дальнейшего распространения инфекции [5, 10, 25–27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: гигиена считается основной мерой профилактики распространения инфекции и включает мытье рук под проточной водой с мылом или средством на спиртовой основе. Однако споры *C. difficile* обладают высокой устойчивостью к спирту, в связи с чем во время вспышки клостридиальной инфекции или при возможным контакте с образцами стула пациента предпочтение следует отдать обработке рук водой с мылом до и после ухода за пациентом. Также было показано, что антисептик, содержащий Хлоргексидин, более эффективен, чем мыло, для устранения спор *C. difficile* с рук медицинского персонала. Однако качественных клинических исследований проведено не было. Считается, что степень загрязнения поверхностей спорами *C. difficile* в медицинском учреждении коррелирует со степенью загрязнения рук медицинского персонала.

• Рекомендуется тщательная очистка и дезинфекция многоцветного медицинского оборудования после его использования у пациента с клостридиальной инфекцией для предотвращения распространения инфекции [10, 25, 27].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств — 3).

Комментарии: по возможности рекомендовано использовать одноразовое медицинское оборудование. Медицинское оборудование многоцветного применения следует размещать в палате пациента. Очистку и дезинфекцию многоцветного оборудования следует проводить после каждого контакта с пациентом с клостридиальной инфекцией. Для этих целей предпочтительно использовать спороцидное дезинфицирующее средство, которое совместимо с использованным оборудованием.

• Рекомендуется проводить уборку палаты спороцидным средством при вспышках клостридиальной инфекции в стационаре или при повторных случаях в одной и той же палате [5, 10, 25].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

Комментарии: ежедневную уборку со спороцидным средством следует рассматривать в сочетании с другими мерами по предотвращению клостридиальной инфекции во время вспышек или при наличии данных о повторных случаях в одном и том же помещении. Растворы на основе хлора обычно рекомендуются для очистки окружающей среды, при этом концентрация хлора 1000 частей на миллион является эффективной, а концентрация 5000 частей на миллион является наиболее оптимальным выбором. После выписки палата больного должна быть тщательно продезинфицирована.

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в стационар: ввиду того что заболевание является острым, госпитализация в круглосуточный стационар проводится в экстренном порядке при наличии следующих клинических ситуаций:

- 1) непереносимость пероральных препаратов для лечения,
- 2) обезвоживание,
- 3) наличие факторов риска тяжелого/осложненного течения *C. difficile*-ассоциированной болезни,
- 4) госпитализация или перевод в отделение интенсивной терапии показаны при тяжелом течении заболевания или развитии осложнений (септический шок, сепсис, токсический мегаколон, перитонит, тяжелая дегидратация с гипотонией и дисфункцией органов-мишеней).

Показания к выписке пациента из стационара:

- 1) уменьшение выраженности клинических симптомов (нормализация стула, температуры тела, купирование боли в животе),
- 2) нормализация лабораторных показателей,
- 3) нормализация результатов инструментальных методов исследования, в том числе визуализации органов брюшной полости (толщина стенок толстой кишки) и эндоскопического исследования (исчезновение псевдомембран по данным колоноскопии при псевдомембранозном колите),
- 4) нормализация функции других органов и систем, вовлеченных в патологический процесс при осложненном течении заболевания (например, почек при развитии почечной недостаточности и т. д.),
- 5) отказ пациента или его законного представителя от получения медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара,

6) необходимость перевода пациента в другую медицинскую организацию по соответствующему профилю оказания медицинской помощи. Заключение о целесообразности перевода пациента профильную медицинскую организацию осуществляется после предварительной консультации по предоставленным медицинским документам и/или предварительного осмотра пациента врачами-специалистами медицинской организации, в которую планируется перевод.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Прогностические факторы тяжелого/осложненного течения *C. difficile*-ассоциированной болезни

включают: пожилой возраст (≥ 65 лет), лейкоцитоз ($> 15 \times 10^9/\text{л}$), гипоальбуминемию (альбумин сыворотки < 30 г/л), повышение уровня креатинина в сыворотке крови ($> 1,5$ мг/дл или более чем в 1,5 раза выше исходного уровня креатинина, или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25 % по сравнению с исходным уровнем), инфицирование гипервирулентным штаммом NAP1/V1/027. Здесь важно отметить, что у пациентов со злокачественными новообразованиями и гематологическими заболеваниями количество лейкоцитов и креатинина могут иметь тенденцию к снижению. В связи с этим не все вышеперечисленные факторы могут быть применимы для данной группы пациентов и необходим персонализированный подход [10, 29].

Приложение А. Методология разработки клинических рекомендаций

Критерии оценки качества медицинской помощи

№ No.	Критерии оценки качества Quality assessment criteria	Оценка выполнения (да/нет) Performed (Yes/No)
1	Проведены лабораторные тесты на наличие инфекции <i>C. difficile</i> у пациента с диареей (не менее 2-х) Laboratory tests for <i>C. difficile</i> infection in a patient with diarrhea performed (at least 2)	Да/нет Yes/No
2	Проведены общий (клинический) анализ крови, биохимический общетерапевтический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаргатаминотрансфераза, глюкоза, натрий, калий, С-реактивный белок) Complete blood count, blood chemistry tests (total protein, albumin, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, sodium, potassium, C-reactive protein) performed	Да/нет Yes/No
3	Выполнено УЗИ органов брюшной полости Abdominal ultrasonography performed	Да/нет Yes/No
4	Выполнено МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастированием при тяжелом течении заболевания Abdominal MSCT with intravenous contrast-enhancement performed in case of severe disease	Да/нет Yes/No
5	Выполнена колоноскопия с биопсией слизистой толстой кишки (при наличии показаний) Colonoscopy with biopsy of the colon mucosa performed (if indicated)	Да/нет Yes/No
6	Выполнено морфологическое исследование биоптатов слизистой толстой кишки (при наличии показаний) Morphological examination of biopsies of the colon mucosa performed (if indicated)	Да/нет Yes/No
7	Выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости (при наличии показаний) Plain abdominal radiography performed (if indicated)	Да/нет Yes/No
8	Назначен Ванкомицин Vancomycin prescribed	Да/нет Yes/No
9	Назначен Метронидазол Metronidazole prescribed	Да/нет Yes/No
10	Назначена адекватная коррекция водно-электролитного баланса Adequate correction of water and electrolyte balance prescribed	Да/нет Yes/No
11	Проведена консультация хирурга (при наличии показаний) Surgeon consulted (if indicated)	Да/нет Yes/No
12	Проведены меры профилактики распространения инфекции <i>C. difficile</i> в стационаре Measures taken to prevent the spread of <i>C. difficile</i> infection in the hospital	Да/нет Yes/No

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе *C. difficile*-ассоциированной болезни, познакомить с применяющимися в настоящее время алгоритмами диагностики, оценки степени тяжести, методах профилактики и лечения.

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

- 1) врачи-гастроэнтерологи,
- 2) врачи-терапевты,
- 3) врачи-инфекционисты,
- 4) врачи общей практики (семейные врачи),
- 5) врачи-колопроктологи,
- 6) врачи-хирурги,
- 7) врачи-эндоскописты.

В предлагаемых клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данному заболеванию

Таблица 1 (Приложение А). Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

Table 1 (Appendix A). Grading of Levels of Evidence (GLE for diagnostic methods (diagnostic interventions))

УДД GLE	Расшифровка Explanation
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа Systematic reviews of studies with reference method control or systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа Individual studies with reference method control or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, excluding randomized clinical trials, using meta-analysis
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Studies without sequential control with a reference method or studies with a reference method that is not independent of the study method or non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая Non-comparative studies, case reports
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов There is only a rationale for the mechanism of action or expert opinion

Таблица 2 (Приложение А). Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 2 (Appendix A). Grading of Levels of Evidence (GLE) for prevention, treatment and rehabilitation methods (preventive, curative, rehabilitative interventions)

УДД GLE	Расшифровка Explanation
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа Systematic review of RCTs using meta-analysis
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа Individual RCTs and systematic reviews of studies of any design, excluding RCTs, using meta-analysis
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай — контроль» Non-comparative studies, case reports or case series, case-control studies
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов There is only a rationale for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion

Таблица 3 (Приложение А). Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3 (Appendix A). Grading of Recommendations (GoR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

УУР GoR	Расшифровка Explanation
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными) Strong recommendation (all efficacy measures (outcomes) considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on the outcomes of interest are consistent)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Conditional recommendation (not all efficacy measures (outcomes) considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality, and/or their findings are inconsistent for the outcomes of interest)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными) Weak recommendation (lack of good quality evidence (all efficacy measures (outcomes) considered are unimportant, all studies are of low methodological quality and their conclusions are inconsistent for the outcomes of interest)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Статья 76 Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», в части разработки и утверждения медицинскими профессиональными некоммерческими организациями клинических рекомендаций (протоколов лечения) по вопросам оказания медицинской помощи;

2. Приказ от 12 ноября 2012 г. № 906н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “гастроэнтерология”»;

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи»;

4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17.12.2015 № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Алгоритмы лабораторного обследования образцов стула для диагностики *C. difficile*-ассоциированной болезни

Схема 1.

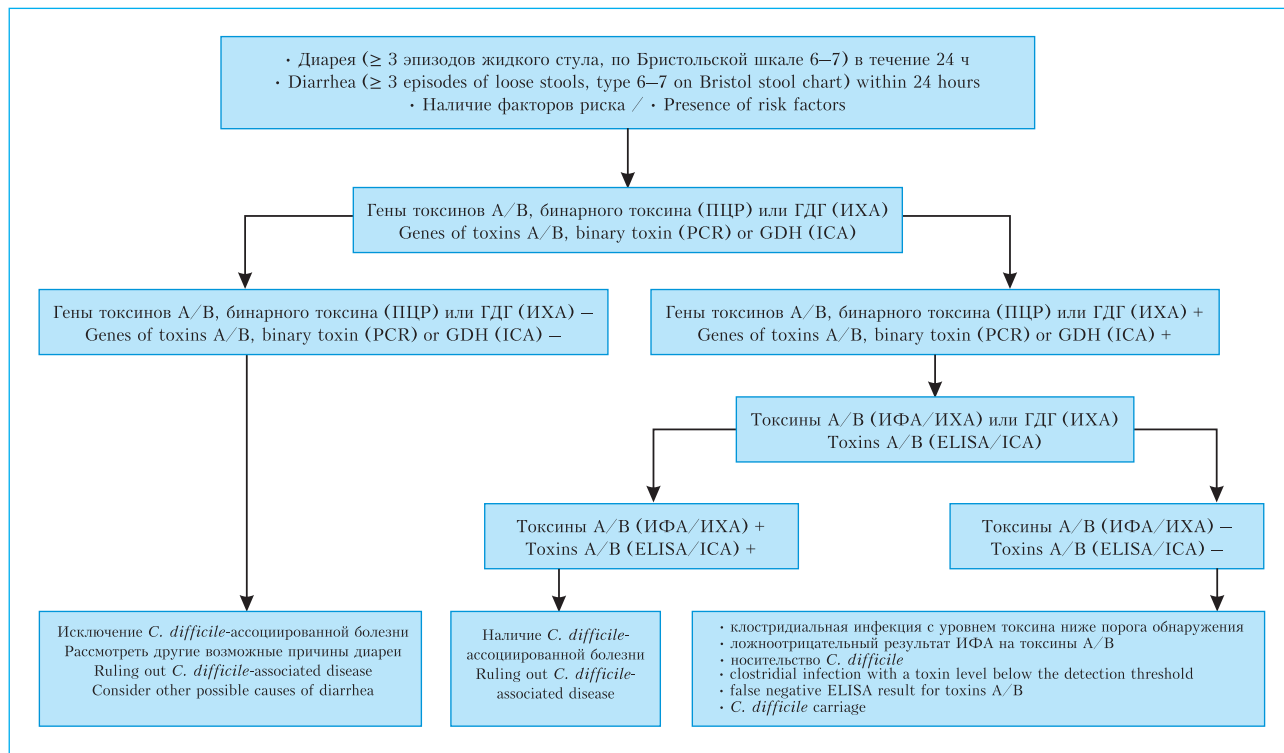
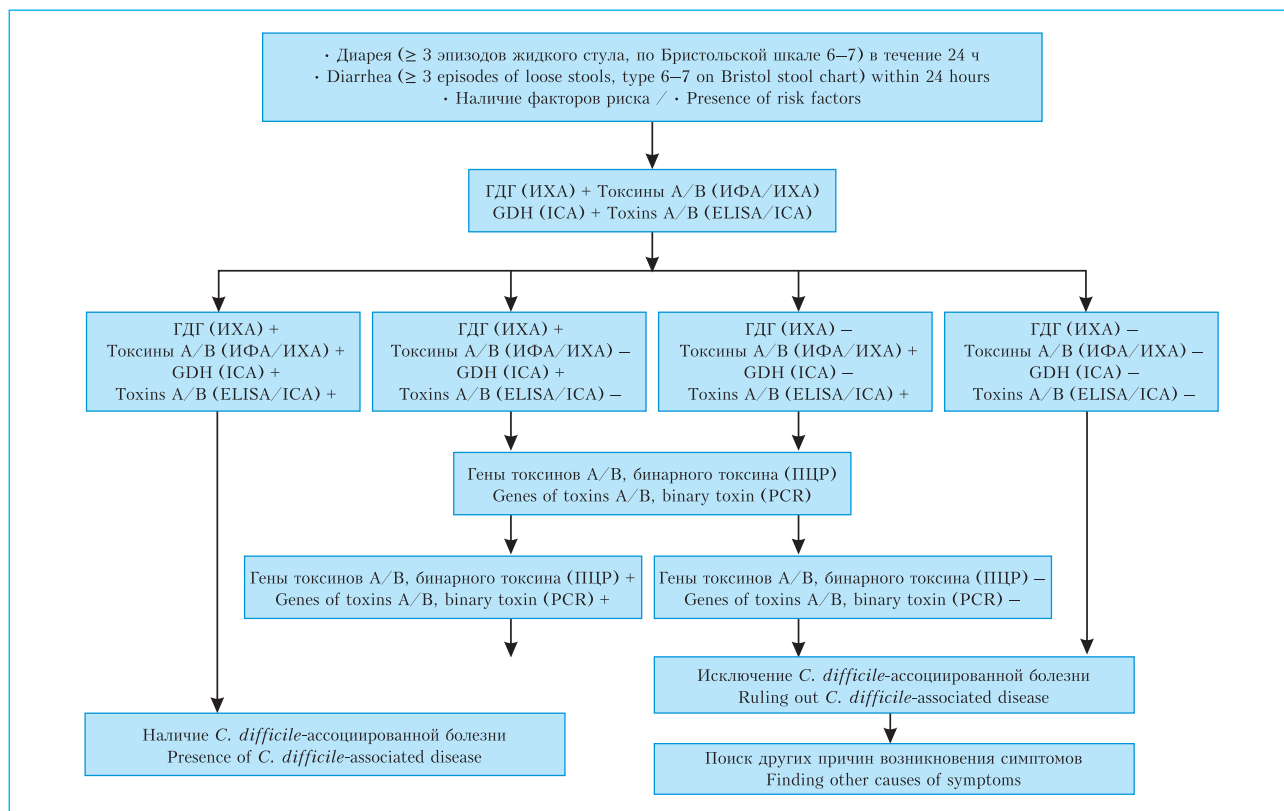


Схема 2.



Приложение В. Информация для пациента

Уважаемый пациент! *C. difficile* может обитать в кишечнике здорового человека в небольшом количестве в составе нормальной микробиоты. Споры этой бактерии могут находиться на любой поверхности и попадать в желудочно-кишечный тракт путем их проглатывания. Поэтому одной из профилактических мер служит соблюдение правил гигиены (например, мыть руки перед приемом пищи, особенно после посещения медицинских организаций, не употреблять в пищу немытые продукты). Но даже наличие бактерии в кишечнике или попадание ее спор в желудочно-кишечный тракт не приведет к развитию заболевания, если нет факторов, способствующих чрезмерному ее росту. Основным фактором изменения нормального состава микробиоты служит прием антибиотиков. Чрезвычайно важно принимать антибиотики, когда это действительно необходимо и только по назначению врача, так же как и другие лекарственные средства. Если у вас появилась диарея, то необходимо обратиться к врачу для решения вопроса о необходимом дообследовании и получения рекомендаций по лечению. Не нужно заниматься самолечением. Вовремя начатое и правильное лечение позволяет полностью излечиться от заболевания и избежать развития осложнений.

Литература / References

- Martinez E., Taminau B., Rodriguez C., Daube G. Gut microbiota composition associated with *Clostridioides difficile* colonization and infection. *Pathogens*. 2022;11(7):781. DOI: 10.3390/pathogens11070781
- 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
- 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
- Abdul Jabbar S., Sundaramurthi S., Elamurugan T.P., Gonneppanavar M., Nelamangala Ramakrishnaiah V.P. An unusual presentation of pseudomembranous colitis. *Cureus*. 2019;11(4):e4570. DOI: 10.7759/cureus.4570
- Czepiel J., Drózd 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
- De Roo A.C., Regenbogen S.E. *Clostridium difficile* infection: An epidemiology update. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):49–57. DOI: 10.1055/s-0040-1701229
- Lawson P.A., Citron D.M., Tyrrell K.L., Finegold S.M. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016;40:95–9. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008
- 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
- Couturier J., Franconeri L., Janoir C., Ferraris L., Syed-Zaidi R., Youssef A., et al. Characterization of non-toxigenic *Clostridioides difficile* strains isolated from preterm neonates and in vivo study of their protective effect. *J Clin Med*. 2020;9(11):3650. DOI: 10.3390/jcm9113650
- 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):987–94. DOI: 10.1093/cid/ciy149
- Baktash A., Terveer E.M., Zwittink R.D., Horning B.V.H., Corver J., Kuijper E.J., et al. Mechanistic insights in the success of fecal microbiota transplants for the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Front Microbiol*. 2018;9:1242. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01242
- Kochan T.J., Somers M.J., Kaiser A.M., Shoshiev M.S., Hagan A.K., Hastie J.L., et al. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathog*. 2017;13(7):e1006443. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006443
- Sehgal K., Khanna S. Gut microbiome and *Clostridioides difficile* infection: A closer look at the microscopic interface. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821994736. DOI: 10.1177/1756284821994736
- Thornton C.S., Rubin J.E., Greninger A.L., Peirano G., Chiu C.Y., Pillai D.R. Epidemiological and genomic characterization of community-acquired *Clostridium difficile* infections. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):443. DOI: 10.1186/s12879-018-3337-9
- 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
- Gazzola A., Panelli S., Corbella M., Merla C., Comandatore F., De Silvestri A., et al. Microbiota in *Clostridioides difficile*-associated diarrhea: Comparison in recurrent and non-recurrent infections. *Biomedicines*. 2020;8(9):335. DOI: 10.3390/biomedicines8090335
- 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
- Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. *Медицинский алфавит*. 2021;(20):35–7. [Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V. Antibiotic-associated diarrhea in a hospital setting: Incidence and prevention issues. *Medical alphabet*. 2021;(20):35–7 (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-20-35-37
- Guh A.Y., Mu Y., Winston L.G., Lohnston H., Olson D., Farley M.M., et al. Trends in U.S. burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215
- Centers for Disease Control and Prevention. 2018 Annual report for the emerging infections program for *Clostridioides difficile* infection. Atlanta, GA: CDC; 2020.
- 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
- Czepiel J., Biesiada G., Drózd M., Gdula-Argasińska J., Żurawska J., Marchewka J., et al. The presence of IL-8+781 T/C polymorphism is associated with the parameters of severe *Clostridium difficile* infection. *Microb Pathog*. 2018;114:281–5. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.11.066
- 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

24. Johnson S., Lavergne V., Skinner A.M., Gonzales-Luna A.J., Garey K.W., Kelly C.P., et al. 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/ciab718
25. Kukla M., Adrych K., Dobrowolska A., Mach T., Regula J., Ryzewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. *Prz Gastroenterology*. 2020;15(1):1–21. DOI: 10.5114/pg.2020.93629
26. Guh A.Y., Kutty P.K. *Clostridioides difficile* infection. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):ITC49–ITC64. DOI: 10.7326/AITC201810020
27. Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., LaPlante K., Stewart D.B., Limketkai B.N., et al. ACG clinical guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124–47. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278
28. Mamieva Z., Poluektova E., Svistushkin V., Sobolev V., Shifrin O., Guarter F., et al. Antibiotics, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: What are the relations? *World J Gastroenterol*. 2022;28(12):1204–19. DOI: 10.3748/wjg.v28.i12.1204
29. Kampouri E., Croxatto A., Prod'hom G., Guery B. *Clostridioides difficile* infection, still a long way to go. *J Clin Med*. 2021;10(3):389. DOI: 10.3390/jcm10030389
30. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диарей (CDI). *Колопроктология*. 2018;65(3):7–23. [Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S., et al. Clinical recommendations of the national association of specialists for the healthcare-related infections control and the Russian Association of Coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI). *Koloproktologia*. 2018;65(3):7–23 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23
31. Carroll K.C., Mizusawa M. Laboratory tests for the diagnosis of *Clostridium difficile*. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):73–81. DOI: 10.1055/s-0039-3400476
32. 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
33. Bass S.N., Lam S.W., Bauer S.R., Neuner E.A. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract*. 2015;28(2):183–8. DOI: 10.1177/0897190013515925
34. Kuon C., Wannier R., Sterken D., Fang M.C., Wolf J., Prasad P.A. Are antimotility agents safe for use in *Clostridioides difficile* infections? Results from an observational study in malignant hematology patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4(6):792–800. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.06.005
35. Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N., Cornely O.A., Chasan-Taber S., Fitts D., et al.; Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. 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
36. Waqas M., Mohib K., Saleem A., Lnu M., Arjumand S., Khalil H.H.U.R., et al. Rifaximin therapy for patients with metronidazole-unresponsive *Clostridium difficile* infection. *Cureus*. 2022;14(4):e24140. DOI: 10.7759/cureus.24140
37. Sirbu B.D., Soriano M.M., Manzo C., Lum J., Gerding D.N., Johnson S. Vancomycin taper and pulse regimen with careful follow-up for patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1396–9. DOI: 10.1093/cid/cix529
38. Major G., Bradshaw L., Boota N., Sprange K., Diggle M., Montgomery A., et al.; RAPID Collaboration Group. Follow-on RifAximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with *Clostridium Difficile* (RAPID): A randomised placebo controlled trial. *Gut*. 2019;68(7):1224–31. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316794
39. Garey K.W., Ghantaji S.S., Shah D.N., Habib M., Aroora V., Jiang Z.D., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(12):2850–5. DOI: 10.1093/jac/dkr377
40. Ng Qin X., Loke W., Foo N.X., Yin M., Yeo W.S., Soh A.Y.S. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*. 2019;55:35–9. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.011
41. Neal M.D., Alverdy J.C., Hall D.E., Simmons R.L., Zuckerbraun B.S. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: An alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*. 2011;254(3):423–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31822ade48
42. Juo Y.Y., Sanaiha Y., Jabaji Z., Benharash P. Trends in diverting loop ileostomy vs total abdominal colectomy as surgical management for *Clostridium difficile* colitis. *JAMA Surg*. 2019;154(10):899–906. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.2141
43. 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(1):S23–31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011
44. Brandt L.J., Aromadis O.C., Mellow M., Kanatkar A., Kelly C., Park T., et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1079–87. DOI: 10.1038/ajg.2012.60
45. 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
46. Hvas C.L., Dahl Jørgensen S.M., 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019
47. Peng Z., Ling L., Stratton C.W., Li C., Polage C.R., Wu B., et al. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):15. DOI: 10.1038/s41426-017-0019-4
48. Baur D., Gladstone B.P., Burkert F., Carrara E., Foschi F., Dobebe S., et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):990–1001. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0
49. Moore S.C. *Clostridium difficile*: More challenging than ever. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):41–53. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.004
50. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков,

- синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Mayev 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
51. Lau C.S., 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
 52. 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
 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., et al. 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. Kazmierczak-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;77(9):1987–96. DOI: 10.1007/s00284-020-02053-9
 58. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. 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
 59. Wombwell E., Patterson M.E., Bransteitter B., Gilen L.R. The effect of Saccharomyces boulardii primary prevention on risk of hospital-onset Clostridioides difficile infection in hospitalized patients administered antibiotics frequently associated with C. difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2512–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa808
 60. Maraolo A.E., Mazzitelli M., Zappulo E., Scotto R., Granata G., Andini R., et al. Oral vancomycin prophylaxis for primary and secondary prevention of Clostridioides difficile infection in patients treated with systemic antibiotic therapy: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):183. DOI: 10.3390/antibiotics11020183
 61. Tariq R., Laguio-Vila M., Waqas Tahir M., Orenstein R., Pardi D.S., Khanna S. Efficacy of oral vancomycin prophylaxis for prevention of Clostridioides difficile infection: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821994046. DOI: 10.1177/1756284821994046
 62. Kaki R., Brooks A., Main C., Jayaratne P., Mertz D. Does extending Clostridium difficile treatment in patients who are receiving concomitant antibiotics reduce the rate of recurrence? *Internet J Infect Dis*. 2016;15(1):1–5. DOI: 10.5580/IJID.37585
 63. Van Hise N.W., Bryant A.M., Hennessey E.K., Cranage A.J., Khoury J.A., Manian F.A. 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
 64. Carignan A., Poulin S., Martin P., Labbe A.C., Valiquette L., Ali-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
 65. 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
 66. 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:S59–60. DOI: 10.14309/01.ajg.0000773016.43460.eb
 67. Alonso C.D., Mahoney M.V. Bezlotoxumab for the prevention of Clostridium difficile infection: A review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1–9. DOI: 10.2147/IDR.S159957
 68. Gerding D.N., Kelly C.P., Rahav G., Lee C., Dubberke E.R., Kumar P.N., et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection in patients at increased risk for recurrence. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):649–56. DOI: 10.1093/cid/ciy171
 69. Basu A., Prabhu V.S., Dorr M.B., Golan Y., Dubberke E.R., Cornely O.A., et al. Bezlotoxumab is associated with a reduction in cumulative inpatient-days: Analysis of the hospitalization data from the MODIFY I and II clinical trials. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy218. DOI: 10.1093/ofid/ofy218
 70. Hengel R.L., Ritter T.E., Nathan R.V., Van Anglen L.J., Schroeder C.P., Dillon R.J., et al. Real-world experience of bezlotoxumab for prevention of Clostridioides difficile infection: A retrospective multicenter cohort study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa097. DOI: 10.1093/ofid/ofaa097

Сведения об авторах

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

Information about the authors

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

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» (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>

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист по терапии и общемедицинской практике Минздрава России; директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: drapkina@bk.ru
101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического центра Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.

Контактная информация: al_op@mail.ru;
603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

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

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

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Санкт-Петербургского государственного университета; главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу; председатель общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов Санкт-Петербурга.

Контактная информация: baranovsky46@mail.ru
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Голощупов Олег Валерьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»; заведующий ОРИТ № 3 НИИ 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>

Olga S. Lyashenko* — Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Chief External Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.

Contact information: drapkina@bk.ru;
101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, bld. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Olga P. Alexeeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Gastroenterological Center of the Privolzhsky Research Medical University.

Contact information: al_op@mail.ru;
603126, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergei A. Alexeeenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.

Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

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

Andrey Y. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Gastroenterology, Hepatology and Dietology, St. Petersburg University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russia of the Northwestern Federal District, Chairman of the St. Petersburg Scientific Society of Gastroenterologists, Hepatologists, Nutritionists.

Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199226, St. Petersburg, Korablestroitelei str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Oleg V. Goloshchapov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pavlov University; Head of ICU No. 3, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.

Contact information: golocht@yandex.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6–8,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Железнова Наталья Валерьевна — главный внештатный гастроэнтеролог Комитета здравоохранения Курской области; заведующая гастроэнтерологическим отделением ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница». Контактная информация: navaven@mail.ru; 305007, г. Курск, ул. Сумская, д. 45а. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8640-6510>

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» (Сеченовский Университет); главный внештатный гастроэнтеролог Центрального федерального округа. 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>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и ОВП (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: klira3@yandex.ru; 295017, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tatlapina@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач общей практики ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения г. Москва». Контактная информация: mmmm00@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Natalia V. Zheleznova — Chief External Gastroenterologist of the Health Committee of the Kursk Region, Head of the Gastroenterological Department, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital. Contact information: navaven@mail.ru; 305007, Kursk, Sumskaya str., 45a. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8640-6510>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Irina L. Kliaritskaia — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. Contact information: klira3@yandex.ru; 295017, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina blvd, 5/7. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Natalya V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Gastroenterology, Territorial Clinical Hospital No. 2. Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: tatlapina@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); General Practitioner of the Consultative and Diagnostic Center No. 2 of Moscow City Health Department. Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

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

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета; заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Перекалина Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУСК «Ставропольская клиническая больница»; главный внештатный гастроэнтеролог Ставропольского края. Контактная информация: marina-perekalina@yandex.ru; 355002, г. Ставрополь, ул. Лермонтова, д. 208.

Писаренко Никита Александрович — врач-эндоскопист, гастроэнтеролог ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского». Контактная информация: nikitapisarenko1994@gmail.com; 683003, Камчатский край, г. Петропавловск-Камчатский, ул. Ленинградская, д. 112. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2796-1942>

Повторейко Анастасия Викторовна — главный пульмонолог Псковской области; главный врач ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница». Контактная информация: povtoreiko07@gmail.com; 180016, г. Псков, ул. Майора Доставалова, д. 14.

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

Секретарева Лада Анатольевна — главный гастроэнтеролог Республики Марий Эл, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУ РМЭ «Медсанчасть № 1», г. Йошкар-Ола. Контактная информация: lada6sla@yandex.ru; 424037, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, д. 83-б.

Ткачев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tkachev@aaanet.ru; 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Roman G. Myazin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University. Contact information: naclo@mail.ru; 400131, Volgograd, Pavshih Bortsov sq., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Marina V. Perekalina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterological Department, Stavropol Regional Clinical Hospital; Chief External Gastroenterologist of the Stavropol Territory. Contact information: marina-perekalina@yandex.ru; 355002, Stavropol, Lermontov str., 208.

Nikita A. Pisarenko — Endoscopist, Gastroenterologist, A.S. Lukashovsky Kamchatka Regional Hospital. Contact information: nikitapisarenko1994@gmail.com; 683003, Kamchatka, Petropavlovsk-Kamchatsky, Leningradskaya str., 112. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2796-1942>

Anastasia V. Povtoreyko — Chief Pulmonologist of the Pskov Region; Chief Physician, Pskov Regional Infectious Diseases Hospital. Contact information: povtoreiko07@gmail.com; 180016, Pskov, Mayora Dostavalova str., 14.

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Lada A. Sekretareva — Chief Gastroenterologist of the Republic of Mari El; Head of the Gastroenterology Department, Medical Sanitary Unit No. 1. Contact information: lada6sla@yandex.ru; 424037, Republic of Mari El, Yoshkar-Ola, Vodoprovodnaya str., 83B.

Alexander V. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Rostov State Medical University. Contact information: tkachev@aaanet.ru; 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Трошкина Юлия Михайловна — главный внештатный гастроэнтеролог Тульской области; заведующая гастроэнтерологическим отделением ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница».

Контактная информация: u.troshkina71@gmail.com;
300053, г. Тула, ул. Яблочкова, д. 1а.

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

Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Филатова Светлана Григорьевна — главный внештатный гастроэнтеролог Тамбовской области; заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко».

Контактная информация: sg.filatova@ya.ru;
392023, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6830-6472>

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

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

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; 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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Yuliya M. Troshkina — Chief External Gastroenterologist of the Tula Region; Head of the Gastroenterology Department, Tula Regional Clinical Hospital.

Contact information: u.troshkina71@gmail.com;
300053, Tula, Yablochkova str., 1a.

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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 Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Svetlana G. Filatova — Chief External Gastroenterologist of the Tambov Region, Head of the Gastroenterology Department, V.D. Babenko Tambov Regional Clinical Hospital.

Contact information: sg.filatova@ya.ru;
392023, Tambov, Moskovskaya str., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6830-6472>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Chief Gastroenterologist of the Siberian Federal District.

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

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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: 12.03.2023 Принята: 01.06.2023 Опубликовано: 30.06.2023
Submitted: 12.03.2023 Accepted: 01.06.2023 Published: 30.06.2023



Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults

Vladimir T. Ivashkin¹, Olga S. Lyashenko^{1,*}, Oksana M. Drapkina², Olga P. Alexeeva³, Sergei A. Alekseenko⁴, Dmitry N. Andreev⁵, Andrey Yu. Baranovsky⁶, Oleg V. Goloshchapov⁷, Natalia V. Zheleznova⁸, Oxana Yu. Zolnikova¹, Irina L. Kliaritskaia⁹, Natalya V. Korochanskaya¹⁰, Tatiana L. Lapina¹, Igor V. Maev⁵, Roman V. Maslennikov¹, Roman G. Myazin¹¹, Pavel V. Pavlov¹, Marina G. Perekalina¹², Nikita A. Pisarenko¹³, Anastasia V. Povtoreyko¹⁴, Elena A. Poluektova¹, Lada A. Sekretareva¹⁵, Alexander V. Tkachev¹⁶, Yuliya M. Troshkina¹⁷, Alexander S. Trukhmanov¹, Anatoly I. Ulyanin¹, Svetlana G. Filatova¹⁸, Vladislav V. Tsukanov¹⁹, Oleg S. Shifrin¹

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

² National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

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

⁵ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁶ St. Petersburg University, St. Petersburg, Russian Federation

⁷ Pavlov University, St. Petersburg, Russian Federation

⁸ Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

⁹ V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

¹⁰ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

¹² Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

¹³ A.S. Lukashevsky Kamchatka Regional Hospital, Petropavlovsk-Kamchatsky, Russian Federation

¹⁴ Pskov Regional Infectious Diseases Hospital, Pskov, Russian Federation

¹⁵ Medical Sanitary Unit No. 1, Yoshkar-Ola, Russian Federation

¹⁶ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

¹⁷ Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation

¹⁸ V.D. Babenko Tambov Regional Clinical Hospital, Tambov, Russian Federation

¹⁹ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: the clinical practice guidelines intended for gastroenterologists, internal medicine specialists, infectious disease specialists, general practitioners (family doctors), coloproctologists, surgeons and endoscopists present modern methods of diagnosis, prevention and treatment of *C. difficile*-associated disease.

Key points. *C. difficile*-associated disease is a disease that develops when the diversity of the intestinal microbiota decreases and *C. difficile* excessively colonizes the colon, the toxins of which damage the intestinal mucosal epithelial barrier, followed by the development of inflammation in the colon wall, with diarrhea being a characteristic clinical manifestation. The clinical presentation of the disease can vary from asymptomatic carriage, mild to moderate diarrhea that resolves on its own, to profuse watery diarrhea and pseudomembranous colitis with development of life-threatening complications. The diagnosis of *C. difficile*-associated disease is based on an assessment of the clinical presentation, medical history, an objective examination of the patient and laboratory stool tests. The disease severity is determined by clinical symptoms and laboratory findings. Additional diagnostic methods that are used according to indications and contribute to the assessment of severity include endoscopy of the colon and abdomi-

nal cavity imaging methods. Treatment should be initiated in cases of characteristic clinical presentation of *C. difficile*-associated disease and positive laboratory stool testing. The choice of drug and treatment regimen depends on the severity of the episode, the presence of complications, and whether the episode is initial, recurrent, or reinfection. **Conclusion.** Determination of target groups of patients for the diagnosis of clostridial infection is important in preventing overdiagnosis and subsequent unnecessary treatment. Timely diagnosis and treatment of *C. difficile*-associated disease help avoiding the development of life-threatening complications and improve the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: *C. difficile*-associated disease, pseudomembranous colitis, intestinal microbiota, antibiotic therapy, fecal microbiota transplant

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

For citation: Ivashkin V.T., Lyashenko O.S., Drapkina O.M., Alexeeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Baranovsky A.Yu., Goloshchapov O.V., Zheleznova N.V., Zolnikova O.Yu., Kliaritskaia I.L., Korochanskaya N.V., Lapina T.L., Maev I.V., Maslennikov R.V., Myazin R.G., Pavlov P.V., Perekalina M.G., Pisarenko N.A., Povtoreyko A.V., Poluektova E.A., Sekretareva L.A., Tkachev A.V., Troshkina Yu.M., Trukhmanov A.S., Ulyanin A.I., Filatova S.G., Tsukanov V.V., Shifrin O.S. Clinical Practice Guidelines of the Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Society for the Prevention of Noncommunicable Diseases on the Diagnosis and Treatment of *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-associated Disease in Adults. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(3):85–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых

В.Т. Ивашкин¹, О.С. Ляшенко^{1,*}, О.М. Драпкина², О.П. Алексеева³, С.А. Алексеенко⁴, Д.Н. Андреев⁵, А.Ю. Барановский⁶, О.В. Голощапов⁷, Н.В. Железнова⁸, О.Ю. Зольникова¹, И.Л. Кляритская⁹, Н.В. Корочанская¹⁰, Т.Л. Лапина¹, И.В. Маев⁵, Р.В. Маслеников¹, Р.Г. Мязин¹¹, П.В. Павлов¹, М.В. Перекалина¹², Н.А. Писаренко¹³, А.В. Повторейко¹⁴, Е.А. Полуэктова¹, Л.А. Секретарева¹⁵, А.В. Ткачев¹⁶, Ю.М. Трошкина¹⁷, А.С. Трухманов¹, А.И. Ульянин¹, С.Г. Филатова¹⁸, В.В. Цуканов¹⁹, О.С. Шифрин¹

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

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация

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

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁸ ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» комитета здравоохранения, Курская область, Российская Федерация

⁹ ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

¹² ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация

¹³ ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского», Петропавловск-Камчатский, Российская Федерация

¹⁴ ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница», Псков, Российская Федерация

¹⁵ ГБУРМЭ «Медсанчасть № 1», г. Йошкар-Ола, Российская Федерация

¹⁶ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

¹⁷ ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница», Тула, Российская Федерация

¹⁸ ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко», Тамбов, Российская Федерация

¹⁹ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Красноярск, Российская Федерация

Цель: в клинических рекомендациях, предназначенных для врачей-гастроэнтерологов, врачей-терапевтов, врачей-инфекционистов, врачей общей практики (семейных врачей), врачей-колопроктологов, врачей-хирургов и врачей-эндоскопистов, представлены современные методы диагностики, профилактики и лечения *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Основное содержание. *C. difficile*-ассоциированная болезнь — заболевание, развивающееся при снижении разнообразия кишечной микробиоты и избыточной колонизации *C. difficile*, токсины которой вызывают повреждение слизисто-эпителиального барьера с последующим развитием воспаления в стенке толстой кишки, а характерным клиническим проявлением служит диарея. Клиническая картина заболевания может варьировать от бессимптомного носительства, легкой или умеренной диареи, купирующейся самостоятельно, до обильной водянистой диареи, псевдомембранозного колита с развитием жизнеугрожающих осложнений. Диагностика *C. difficile*-ассоциированной болезни основана на оценке клинической картины заболевания, данных анамнеза, объективного осмотра пациента и лабораторного обследования образцов кала. Тяжесть заболевания определяется клиническими симптомами и данными лабораторного обследования. К дополнительным диагностическим методам, выполняющимся по показаниям и способствующим оценке степени тяжести, относятся эндоскопическое исследование толстой кишки и методы визуализации брюшной полости. Лечение следует назначать в случаях характерной клинической картины *C. difficile*-ассоциированной болезни и положительных результатов лабораторного тестирования образцов стула. Выбор препарата и схем лечения зависит от степени тяжести эпизода, наличия осложнений и того, является ли эпизод первичным, рецидивом или реинфекцией.

Заключение. Определение целевых групп пациентов для диагностики клостридиальной инфекции имеет важное значение в предотвращении гипердиагностики и последующего необоснованного лечения. Своевременная диагностика и лечение *C. difficile*-ассоциированной болезни позволят избежать развития жизнеугрожающих осложнений и улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: *C. difficile*-ассоциированная болезнь, псевдомембранозный колит, кишечная микробиота, антибактериальная терапия, трансплантация фекальной микробиоты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Ляшенко О.С., Драпкина О.М., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Барановский А.Ю., Голощапов О.В., Железнова Н.В., Зольникова О.Ю., Кляритская И.Л., Корочанская Н.В., Лапина Т.Л., Маев И.В., Масленников Р.В., Мязин Р.Г., Павлов П.В., Перекалина М.В., Писаренко Н.А., Повторейко А.В., Полуэктова Е.А., Секретарева Л.А., Ткачев А.В., Трошкина Ю.М., Трухманов А.С., Ульянов А.И., Филатова С.Г., Цуканов В.В., Шифрин О.С. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ), Российской гастроэнтерологической ассоциации РГА и Российского общества по профилактике неинфекционных заболеваний по диагностике и лечению *Clostridioides difficile* (*C. difficile*)-ассоциированной болезни у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(3):85–119. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-3-85-119>

1. Brief information on the disease or condition (group of diseases or conditions)

1.1. Definition of the disease or condition (group of diseases or conditions)

Clostridioides difficile (*C. difficile*)-associated disease is a disease that develops when the diversity of the intestinal microbiota decreases and *C. difficile* excessively colonizes the colon, the toxins of which damage the intestinal mucosal epithelial barrier, followed by the development of inflammation in the colon wall, with diarrhea being a characteristic clinical manifestation [1].

Pseudomembranous colitis is a severe non-specific inflammatory disease of the colon, resulting from damage to the epithelium and a decrease in the blood flow to the mucous membrane. Its characteristic sign is fibrinopurulent plaques on the mucous membrane of the colon [2–5].

1.2. Etiology and pathogenesis of the disease or condition (group of diseases or conditions)

The main etiological factor in the development of *C. difficile*-associated disease is *Clostridioides difficile* (*C. difficile*), a gram-positive, obligate anaerobic, spore-forming bacillus. In 2016, there was an official reclassification, according to which *Clostridioides difficile* was reclassified as a separate species, which has taxonomic and phylogenetic differences from other representatives of the genus *Clostridium* [6, 7]. Non-toxigenic and toxigenic *C. difficile* strains were described. Non-toxigenic ones belong to ribotypes 847 and 032 and do not cause inflammation of the colon mucosa. Toxigenic strains can cause the development of *C. difficile*-associated disease. There are several toxigenic strains belonging to ribotypes 014, 015, 078, 244 and 027. Among them, ribotypes 027 and 078 are the most clinically significant and associated with severe forms of clostridial infection [8–10].

The main route of infection transmission is fecal-oral, and potential reservoirs include

asymptomatic carriers, infected patients and those ones treated earlier, contaminated environments, including surfaces (furniture, phones) and medical equipment [1, 5, 10, 11].

The life cycle of *C. difficile* involves spore germination to form vegetative cells, reproduction followed by the production of toxins, and ends with reverse formation of spores, which are necessary for transmission between hosts and preservation in the external environment. The spores can survive for several months and are resistant to heat, antibiotics, and gastric acid pH (5 or less). Vegetative forms of *C. difficile* can only survive in the gastric contents at pH equal to or greater than 5.

Spore maturation to vegetative forms occurs in the distal small intestine and large intestine due to the combined effect of primary bile salts (cholate, taurocholate, glycocholate, deoxycholate) and L-glycine. Secondary bile acids (deoxycholic acid and lithocholic acid), on the contrary, inhibit spore maturation and toxin production. Calcium ions (*in vivo*) contribute to the activation of signaling pathways that trigger spore germination, while inefficient absorption of calcium in the intestine increases the risk of developing *C. difficile*-associated disease [11, 12].

The gastrointestinal tract (GIT) is the natural habitat of toxigenic and non-toxigenic *C. difficile* strains in most newborns (15–70 %). Over time, when the microbiota composition becomes stable under the influence of natural factors, commensal microorganisms become predominant and provide a protective environment against toxigenic *C. difficile* strains due to competition for nutrients, synthesis of short-chain fatty acids (SCFA), bacteriocins, antimicrobial peptides and secondary bile acids. However, about 5 % of the adult population is colonized by toxigenic *C. difficile* strains [5, 11, 13].

But colonization of *C. difficile* does not always lead to the development of clinical symptoms or the disease, and it may remain asymptomatic. The composition of the intestinal microbiota in asymptomatic individuals is similar to that in healthy individuals. It is assumed that the daily risk of transition from asymptomatic colonization to *C. difficile*-associated disease decreases over time, which may be mediated by the reaction of the adaptive immune system, manifested by an increase in an anti-toxin A and B serum antibody titer [1, 5].

Risk factors for clostridial infection may be related to the patient's condition (e.g., immune status, polymorbidity), exposure to *C. difficile* spores (hospitalization, stay in residential care settings), and disruption of the intestinal microbiota (use of antibiotics, other medicinal products, surgery).

A change in the composition of the intestinal microbiota, primarily when taking antibacterial drugs, leads to colonization of the colon by toxigenic *C. difficile* strains, which is considered the first stage of infection. Other risk factors associated with changes in the composition of the intestinal microbiota include age > 65 years, use of proton pump inhibitors (PPIs), comorbidities (inflammatory bowel disease (IBD), diabetes, obesity) [5, 13]. The main changes in the composition of the intestinal microbiota are a decrease in its diversity, a decrease in the number of *Ruminococcaceae*, *Bifidobacterium*, *Faecalibacterium* and an increase in the number of *Proteobacteria*, *Bacteroidetes* and *Clostridium* spp., which increases the risk of developing *C. difficile*-associated disease by 10 times [1]. The pathogen itself is not invasive, its virulence is due to the production of toxins A (TcdA) and B (TcdB), as well as enzymes such as collagenase, hyaluronidase and chondroitin sulfatase [11]. Traditionally, toxin A has been considered an “enterotoxin” that plays a dominant role, disrupting the integrity of the intestinal mucosal barrier and allowing toxin B, the “cytotoxin”, to enter the enterocytes and lamina propria, exhibiting toxic effects. However, more recent evidence suggests that both toxins are capable of causing damage to the colon wall through direct destruction of epithelial cells and zonula occludens.

An increase in the permeability of the intestinal mucosal barrier contributes to the activation of the innate immune response and the production of pro-inflammatory cytokines, followed by apoptosis and necrosis of epitheliocytes. The disruption of the intestinal barrier, combined with the activation of the immune system, stimulates increased fluid secretion. Toxin B is thought to have a more potent pro-inflammatory activity and may cause more severe disease than toxin A, but both toxins can cause symptoms independently. The hypervirulent *C. difficile* strain NAP1/B1/027 is characterized by increased production of toxins A and B, and also produces a special binary toxin. The binary toxin is considered an “enterotoxin” and is able to increase

the virulence of *C. difficile* in the presence of toxins A or B, inducing colonization of the pathogen, the production of pro-inflammatory cytokines, and suppressing the protective eosinophilic response of the host. The production of this toxin, in addition to *C. difficile* toxins A and B, is associated with severe disease, higher mortality, and the risk of recurrence. Severe cases of *C. difficile*-associated disease caused by a strain that produces only a binary toxin have been described [3, 5]. Impaired immune response to *C. difficile* toxins, as well as new exposure to spores are considered to contribute to disease recurrence [5, 8]. *C. difficile* strains associated with the development of hospital and community-acquired infections do not differ [14, 15].

Toxigenic *C. difficile* is also the best known etiological factor in pseudomembranous colitis, which occurs in more severe *C. difficile*-associated disease. However, *C. difficile*-associated disease and pseudomembranous colitis are not interchangeable terms. Other infectious agents (*St. aureus* (Staphylococcus aureus), *E. coli* (*Escherichia coli*), cytomegalovirus, cryptosporidium), medicinal products (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), chemotherapy drugs), certain diseases of the colon (microscopic colitis, inflammatory bowel disease (IBD), ischemic colitis) and systemic vasculitis (Behcet's disease) can also be possible etiological factors of pseudomembranous colitis. The disease develops due to a decrease in oxygenation, damage to the colon epithelium and impaired blood flow to the mucosa, followed by the formation of pseudomembranes on the mucosa, consisting of necrotic epithelial cells, fibrin, mucus and leukocytes [2–5].

1.3. Epidemiology of the disease or condition (group of diseases or conditions)

C. difficile is the leading cause of diarrhea in hospitalized individuals. At the end of the 20th century, the incidence of *C. difficile*-associated disease increased in many countries of the world and it is currently one of the most significant hospital-acquired infections [5].

C. difficile infection can manifest with a wide range of clinical signs, from asymptomatic carriage to mild to moderate diarrhea and fulminant life-threatening colitis [15, 16].

In the first days of hospitalization, the frequency of *C. difficile* infection with possible development of clinical symptoms of the disease ranges from 2.1 to 20 % and increases with the length of hospital stay. After one month of

hospital stay, the infection rate can increase up to 50 %. However, only 25–30 % of colonized patients develop diarrhea [5]. The prevalence of asymptomatic carriage among healthy individuals, hospitalized patients, and long-term hospitalized patients is < 2 %, 3–26 % and 5–7 %, respectively [10]. The probability of *C. difficile* infection in an uncolonized healthy person in a healthcare facility is 2.3 %, in a long-term care facility – 0.37%, and outside a healthcare facility – 0.12 %. The probability of infection of a healthy non-colonized individual from a patient with *C. difficile*-associated disease outside a healthcare facility is 0.1 %, and from an asymptomatic colonized person – 0.05 % [15].

The increase in morbidity and the development of more severe forms of *C. difficile*-associated disease and mortality at the end of the 20th century are due to the emergence of the epidemic hypervirulent strain NAP1/B1/027, while other strains were detected in asymptomatic carriers [10, 15]. The risk of infection recurrence is 10–35 % with a subsequent increase in the risk of recurrence up to 65 % after each episode. Up to 75–85 % of recurrences of *C. difficile*-associated disease are associated with an excessive increase in colony-forming units (CFU) of the same strain. Reinfection is caused by a new strain [10, 15, 17].

In the Russian Federation, *C. difficile* infection was detected in 34.4 % of cases of antibiotic-associated diarrhea in patients in multidisciplinary hospitals in St. Petersburg [18].

In general, there is currently a decrease and stabilization of the overall incidence of *C. difficile*-associated disease worldwide, which is explained by the rapidly declining prevalence of the hypervirulent strain NAP1/B1/027 due to improved diagnostic algorithms and treatment regimens, as well as expanding rational antibiotic use programs. The total number of cases of *C. difficile*-associated disease worldwide decreased from 476,400 in 2011 to 462,100 in 2017. In the United States, 223,900 cases of *C. difficile*-associated disease and 12,800 deaths were reported in 2017. Nevertheless, overall mortality related to *C. difficile*-associated disease is estimated at 5 %, while mortality due to its complications reaches 15–25 %, and in intensive care units – up to 34 % [5, 13, 15]. The total number of cases of recurrence of *C. difficile*-associated disease has also decreased and remains stable. For example, in the US, this figure decreased from 93,400 to 69,800 between 2011 and 2017. However, the past decade has seen an increase

in community-acquired *C. difficile* infection [8, 10, 19], which accounts for 10–43 % of reported cases of *C. difficile*-infections [8, 10, 15]. According to the latest data in the United States, the incidence of community-acquired *C. difficile*-associated disease increased from 52.88 per 100,000 population in 2012 to 65.93 per 100,000 population in 2017. In Canada, this rate increased over 2005–2015 from 6.09 to 9.56 per 100,000 population per year [15, 20]. Patients with community-acquired infection tend to be younger (mean age – 50 years), have lower mortality rates (0.07 %), and a significant proportion (36 %) have no history of antibiotic use [15].

Thus, the expansion of risk groups for *C. difficile* infection both among patients and among healthy individuals, the possible development of complications, including fatal ones, the continuing risk of recurrence and reinfection, rather high rates of morbidity, mortality, and the growth of community-acquired infection determine the relevance of studying preventive and therapeutic measures for this disease [15, 16].

1.4. Characteristics of coding the disease or condition (group of diseases or conditions) according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems

A04.7 Enterocolitis caused by *Clostridium difficile*

1.5. Classification of the disease or condition (group of diseases or conditions)

There is no generally accepted classification of *C. difficile*-associated disease.

Depending on the relationship of the onset of symptoms with the provision of medical care and/or hospital stay, community-acquired and hospital-acquired infections are distinguished. Hospital-acquired infection with *C. difficile* is characterized by onset of symptoms on day 4 after hospitalization and beyond. Community-acquired infection is manifested by development of symptoms outside the hospital. The onset of symptoms within 4 weeks of discharge is considered a community-acquired, healthcare-associated *C. difficile* infection. The onset of symptoms within the first 48 hours of hospitalization or at least 4 weeks after discharge is considered sporadic community-acquired *C. difficile* infection. This distinction focuses on the risks of developing clostridial infection, which is important from an epidemiological point of view [8, 10].

Depending on clinical symptoms, their severity and the presence of complications, asymptomatic carriage of *C. difficile*, mild/moderate and severe/complicated *C. difficile*-associated disease are distinguished [1, 5, 10, 21]. There are currently no validated criteria for assessing the severity of *C. difficile*-associated disease [10, 21]. Mild/moderate *C. difficile*-associated disease is usually characterized by diarrhea without signs of systemic infection [21]. Severe/complicated *C. difficile*-associated disease is characterized by fever (> 38.5 °C), leukocytosis ($> 15 \times 10^9/L$) and elevated creatinine level (> 1.5 mg/dL) [10]. Table 1 summarizes the main signs that allow distinction between the different severity grades of clostridial infection.

Depending on the time of onset of symptoms and their relationship with previous episodes of clostridial infection, an initial episode, recurrence and reinfection are distinguished. An initial episode of *C. difficile*-associated disease is characterized by the onset of symptoms in combination with a positive diagnostic test for *C. difficile* toxins and no evidence of clostridial infection within the preceding 8 weeks [10]. Recurrence of *C. difficile*-associated disease is characterized by the onset of symptoms and a positive test after temporary resolution of symptoms with standard treatment of the initial episode in the previous 2–8 weeks, but most often within the first week after treatment [10]. Reinfection with *C. difficile* is occurrence of symptoms and a positive stool test for toxins with the standard treatment of the initial episode, associated with infection with a new strain of *C. difficile*. The time threshold for distinguishing between recurrence and reinfection is 8 to 20 weeks [8, 10, 15].

1.6. Clinical presentation of the disease or condition (group of diseases or conditions)

The clinical presentation of *C. difficile*-associated disease can vary from asymptomatic carrying, mild or moderate diarrhea that resolves on its own, to profuse watery diarrhea and pseudomembranous colitis with development of life-threatening complications [5, 15, 16, 21] (see Table 1).

The main clinical symptom of *C. difficile*-associated disease is diarrhea (≥ 3 episodes of loose stools, type 6–7 on Bristol stool chart, within 24 hours) [8].

C. difficile can affect any part of the colon, but it more often colonizes the distal parts [5].

Table 1. Manifestations of *C. difficile*-associated disease depending on its severity [8, 10, 22–26]
Таблица 1. Проявления *C. difficile*-ассоциированной болезни в зависимости от тяжести ее течения [8, 10, 22–26]

Course of the disease Течение заболевания	Main criteria Основные критерии	Secondary signs** Дополнительные признаки**
Asymptomatic carriage Бессимптомное носительство	Absence of diarrhea when carrying a toxigenic <i>C. difficile</i> strain and/or presence of toxins in stool samples Отсутствие диареи при носительстве токсигенного штамма <i>C. difficile</i> и/или наличии токсинов в образцах кала	
Mild/moderate Легкое / умеренной тяжести	Diarrhea (loose stools ≥ 3 times a day, type 6–7 on the Bristol stool chart), including those associated with abdominal pain Диарея (неоформленный стул ≥ 3 раз в сутки, тип 6–7 по Бристольской шкале), в том числе в сочетании с болью в животе	<ul style="list-style-type: none"> – mucus in the stool – white blood cells $< 15 \times 10^9/L$ – creatinine < 1.5 mg/dL – positive fecal occult blood test – nausea – decreased appetite – low-grade fever may be observed, moderate tenderness on palpation of the abdomen, nonspecific erythema on endoscopic examination – примесь слизи в стуле, – лейкоциты $< 15 \times 10^9/л$, – креатинин $< 1,5$ мг/дл, – положительный тест на скрытую кровь в кале, – тошнота, – снижение аппетита, – может наблюдаться субфебрильная лихорадка, умеренная болезненность при пальпации живота, неспецифическая эритема при эндоскопическом исследовании
Severe Тяжелое	Watery diarrhea with two or more of the following <ul style="list-style-type: none"> – hypoalbuminemia (serum albumin < 30 g/L) – leukocytosis $< 15 \times 10^9/L$ – fever (> 38.5 °C) – creatinine > 1.5 mg/dL (or more than 1.5 times baseline creatinine or 25 % decrease in glomerular filtration rate from baseline) – abdominal pain and tenderness on palpation Watery diarrhea in combination with two or more signs: <ul style="list-style-type: none"> – hypoalbuminemia (albumin serum < 30 g/L), – leukocytosis ($> 15 \times 10^9/л$), – fever ($> 38,5$ °C), – creatinine $> 1,5$ мг/дл (или более чем в 1,5 раза выше исходного уровня креатинина, или снижение скорости клубочковой фильтрации на 25 % по сравнению с исходным уровнем), – абдоминальная боль и болезненность при пальпации 	<ul style="list-style-type: none"> – nausea – fatigue – bloating – dry mucous membranes – decreased skin turgor – presence of pseudomembranes in endoscopic examination – тошнота, – общая слабость, – вздутие живота, – сухость слизистых оболочек, – снижение тургора кожи, – наличие псевдомембран при эндоскопическом исследовании
Complicated Осложненное	Criteria for severe disease* in combination with one or more signs: <ul style="list-style-type: none"> – hypotension – shock – ileus – megacolon – altered level of consciousness – serum lactate level > 2.2 mmol/L – organ failure (the need for artificial lung ventilation, renal insufficiency, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> – nausea – bloating – anterior abdominal wall muscle stiffness – hepatic enzyme increase – тошнота,

Continuation of the table 1 / Продолжение таблицы 1

Complicated Осложненное	Критерии тяжелого течения* в сочетании с 1 и более признаком: – гипотензия, – шок, – илеус, – мегаколон, – изменение сознания, – уровень сывороточного лактата > 2,2 ммоль/л, – органная недостаточность (необ- ходимость искусственной вентиляции легких, почечная недостаточность и др.)	– вздутие живота, – ригидность мышц передней брюшной стенки, – повышение печеночных ферментов
----------------------------	---	--

Примечание. * – Водянистая диарея отсутствует у пациентов с илеусом и токсическим мегаколоном. ** – Суммированы дополнительные симптомы, которые могут возникать у пациентов с различной степенью тяжести *C. difficile*-ассоциированной болезни.

Note. * – no watery diarrhea in patients with ileus and toxic megacolon; ** – summarizes additional symptoms that may develop in patients with varying severity of *C. difficile*-associated disease.

The incubation period can last more than one week (up to 28 days), averaging 2–3 days. In most patients, the main clinical symptom is mild diarrhea (up to 5 times a day), spontaneous recovery occurs 5–10 days after antibiotics are discontinued. Most often, diarrhea develops during or immediately after antibiotic therapy [8, 10, 25].

In addition to diarrhea, abdominal pain, fever, nausea and vomiting, weakness, and loss of appetite may occur. Fecal occult blood test is often positive, although active intestinal bleeding is rare. In rare cases, there may be signs of reactive arthritis. In the most severe cases, symptoms such as dehydration, hypoalbuminemia with peripheral edema and subsequent hypovolemic shock come to the fore in the clinical presentation. Severe complications of *C. difficile*-associated disease include toxic megacolon, colonic perforation, intestinal paresis, renal failure, systemic inflammatory response syndrome, septicemia, and death [5, 10].

The clinical presentation of pseudomembranous colitis is characterized by diarrhea, cramping abdominal pain, and fever. The disease can cause complications, such as electrolyte imbalance, ileus, megacolon, intestinal bleeding, colon perforation [2, 4, 5].

It is worth noting that colonized patients may also have diarrhea unrelated to *C. difficile*-associated disease. Clinical signs suggestive of an alternative diagnosis include failure to respond to treatment in mild cases, atypical course (including chronic diarrhea), periodicity and no worsening of symptoms without treatment, a history of alternating diarrhea and constipation [27].

2. Diagnosis of the disease or condition (group of diseases or conditions), medical indications and contraindications for the use of diagnostic methods

The diagnosis of C. difficile-associated disease is based on an assessment of the clinical presentation, medical history, an objective examination of the patient and laboratory stool tests. Determining target patient population for the diagnosis of clostridial infection is important in preventing overdiagnosis and subsequent unnecessary treatment. Screening for C. difficile-associated disease should only be done in patients with a first onset of diarrhea within 24 hours (loose stools, Bristol stool chart type 6–7, at least 3 times a day) with no other obvious cause of diarrhea. If ileus is suspected, it is acceptable to obtain a rectal swab sample. An important diagnostic feature is the presence of a proven risk factor (in particular, recent antibiotic therapy, advanced age, hospital stay). The disease severity is determined by clinical symptoms and laboratory findings. Additional diagnostic methods that are used according to indications and contribute to the assessment of severity include endoscopy of the colon and abdominal cavity imaging methods. When diagnosing the C. difficile-associated disease, it is necessary to evaluate not only the severity, but also whether the episode is initial, recurrent, or reinfection [5, 8, 10, 21, 25, 27].

Criteria for establishing a diagnosis/condition: the diagnosis and severity of *C. difficile*-associated disease is established on the

basis of clinical signs, medical history, and findings of investigations.

2.1. Complaints and history

Complaints characteristic of patients with *C. difficile*-associated disease are described in Table 1 (Section 1.5 “Classification”) and Section 1.6 “Clinical presentation”.

• A careful history taking is recommended to rule out other causes of diarrhea and to identify risk factors for clostridial infection in patients with diarrhea to determine if a laboratory diagnosis of clostridial infection is warranted.

Grade of recommendation — B

(level of evidence — 5)

Comment. First of all, laxatives should be avoided within the previous 48 hours after the onset of symptoms. Other noninfectious causes of diarrhea include chemotherapeutic agents, enteral nutrition, abdominal surgery, and comorbidities such as IBD and irritable bowel syndrome (IBS). However, these conditions and diseases may themselves be risk factors for clostridial infection [8, 25]. It is believed that the main risk factors for *C. difficile*-associated disease are advanced age, hospitalization and antibiotic therapy. The use of antibiotics is the most important modifiable risk factor that directly affects the composition of the intestinal microbiota. Almost all classes of antibiotics have been associated with *C. difficile*-associated disease, but clindamycin, penicillins, third/fourth generation cephalosporins, carbapenems, and fluoroquinolones present the highest risk, followed by macrolides and sulfonamides/trimethoprim [16, 25]. It is believed that the disruption of the composition of the intestinal microbiota by antibiotics is of a long-term nature, and the risk of developing a *C. difficile*-associated disease increases both during therapy and within 3 months after its completion. During antibiotic therapy and the first month after it, the risk of developing clostridial infection increases 7–10 times, and 3 times — in the next 2 months. The risk of clostridial infection is directly proportional to the duration of use and the number of antibiotics. However, even brief exposure to an antibiotic, such as a prophylactic measure in surgery, increases the risk of *C. difficile* colonization and symptom development in the patient [5, 8, 10, 13, 28]. Proven risk factors for the development of *C. difficile*-associated disease also include: immunodeficiency conditions (IBD, HIV, cancer,

conditions after organ transplantation and, accordingly, the use of immunosuppressive and chemotherapeutic drugs), surgical interventions on the gastrointestinal tract (especially colon resection), enteral nutrition, presence of competing diseases (renal failure, diabetes mellitus, cystic fibrosis, diseases of the cardiovascular and respiratory systems), reduced acidity of gastric juice (primarily use of PPIs, as well as H₂-histamine receptor blockers) [5, 8, 10, 25]. Long-term use of PPIs has been shown to reduce gut microbiota diversity and may double the risk of *C. difficile* infection. The incidence of *C. difficile*-associated disease in individuals taking PPIs is 65–75 % higher than in the population of healthy individuals. However, this risk factor for the development of *C. difficile*-associated disease remains controversial. First, diarrhea is one of the side effects of PPIs. Second, those studies and systematic reviews that have shown an association with an increased incidence of clostridial infection in patients receiving PPIs did not take into account other factors, such as older age, comorbidities, and antibiotic use, which may distort the results [27]. Risk factors for recurrence of *C. difficile*-associated disease include antibiotic use during or after treatment of the first episode, older age (≥ 65 years), female gender, history of *C. difficile*-associated disease episodes (risk of developing after one, two and three episodes is 20 %, 40 % and 65 %, respectively), concomitant diseases (chronic kidney disease, IBD), taking immunosuppressive drugs, feeding through a nasogastric tube, reduced gastric acidity (long-term use of PPIs, H₂-histamine receptor blockers) [10, 15]. Predictive risk factors for severe/complicated disease course are listed in Section 7 (Supplementary Information).

2.2. Physical examination

Physical examination findings differ depending on the severity of *C. difficile*-associated disease (Table 1). In the case of mild/moderate disease, patients may have impurities of mucus or blood in the stool, low-grade fever, moderate tenderness on abdomen palpation. In the case of severe/complicated *C. difficile*-associated disease, various clinical symptoms are observed, including fever, diffuse abdominal pain, abdominal distension, hypovolemia (dry skin and mucous membranes, decreased skin turgor). When examining the abdomen, bloating, diffuse pain on palpation, and tympanitis on percussion can be determined. It is important to note that

patients with severe *C. difficile*-associated disease may develop dynamic intestinal obstruction, which is clinically manifested not by watery diarrhea, but by the absence of stools, and therefore the diagnosis may be delayed, which, in case of progression of the condition can lead to toxic megacolon or colonic perforation. Patients with complicated disease are hemodynamically unstable, signs of hypotension, shock, impaired consciousness, peritonitis, systemic inflammatory response syndrome can be observed [21, 25, 26].

2.3. Laboratory diagnostic tests

• It is recommended that only loose stool samples (type 6–7 on Bristol stool chart) be used for laboratory diagnosis in patients with first-onset diarrhea of unknown origin within 24 hours (≥ 3 episodes per day) for testing for clostridial infection [5, 10, 25, 27].

Grade of recommendation — B

(level of evidence — 4)

Comment. *In practice, it is not always possible to exclude the risk of C. difficile infection solely by the presence or worsening of clinical manifestations of diarrhea. If a patient has diarrhea, including associated with abdominal pain, which cannot be fully explained by the presence of a concomitant disease (IBD) or ongoing treatment (enteral nutrition, chemotherapy, laxatives), it is advisable to conduct a laboratory test for C. difficile. Testing is indicated when symptoms persist despite discontinuation of therapy (e.g., chemotherapy drugs, laxatives) or enteral nutrition [10, 25]. Patients with suspected ileus may be diagnosed by analysis of a rectal swab sample [5, 27]. If a patient with suspected clostridial infection but no diarrhea at the time of examination is taking antidiarrheal drugs (e.g., loperamide), it is advisable to discontinue the drug 24 hours prior to stool sample testing.*

• Laboratory testing for *C. difficile* is not recommended in patients without diarrhea (asymptomatic) to prevent overdiagnosis and subsequent unnecessary treatment [5].

Grade of recommendation — B

(level of evidence — 5)

Comment. *It is not reasonable to screen patients without diarrhea for clostridial infection except for epidemiological purposes. This approach may be appropriate for infection control purposes, e.g., before admission to an oncology hospital or transplantation department [27].*

• It is recommended that at least 2 laboratory tests be performed on stool specimens in patients with diarrhea of unknown origin to diagnose clostridial infection [5, 8, 10, 21, 25, 27, 29, 30].

Grade of recommendation — B

(level of evidence — 3)

Comment. *There are several laboratory tests for the presence of C. difficile in stool by detecting the pathogen itself, its toxins, or the glutamate dehydrogenase enzyme (GDH). These tests are based on culture, molecular genetic or serological methods (Table 2). The culture method using culture media allows not only detecting vegetative cells or C. difficile spores, but also evaluating cytotoxicity by detecting free C. difficile toxins using a cell cytotoxicity neutralization assay and determining the susceptibility to antibacterial drugs. The molecular genetic method is based on PCR (polymerase chain reaction). This method makes it possible to identify genes encoding toxins A, B and binary toxin, thereby confirming the presence of a toxigenic C. difficile strain. The serological method is based on immunochemical analysis (immuno-chromatographic assay (ICA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and latex agglutination assay (LA assay)) using specific antibodies, the antigens to which are GDH or C. difficile toxins A and B.*

Currently, none of the available laboratory tests is considered suitable as a stand-alone tool for the diagnosis of C. difficile-associated disease. Each of them has its own characteristics in conducting and interpreting the results, as well as different sensitivity, specificity, and, accordingly, predictive value (Table 3). Culture-based tests are considered as a reference method in the diagnosis of clostridial infection. The toxigenic culture/spore isolation method has high sensitivity and specificity. The method for determining cytotoxicity in a cell cytotoxicity neutralization assay has a high specificity, but it is not standardized in terms of the processing of stool samples and interpretation of the results, which reduces its sensitivity. The culture method is laborious, time consuming, should only be carried out in well-equipped laboratories by qualified personnel and, despite being reliable, is rarely used in routine practice [8, 10]. In this regard, the reference method has been replaced by more user-friendly and faster tests, such as

Table 2. Methods for diagnosing *C. difficile* [8, 10, 25–27, 29, 30]Таблица 2. Методы диагностики *C. difficile* [8, 10, 25–27, 29, 30]

Method Метод	Assay Анализ	Test time Время исследования	Test purpose Цель исследования
Culture Культуральный	Isolation of toxigenic culture on a culture medium Выделение токсигенной культуры на питательной среде	48–72 hours 48–72 часа	Vegetative cells or spores of <i>C. difficile</i> , toxins A and B Вегетативные клетки или споры <i>C. difficile</i> , токсины А и В
	Determination of cytotoxicity in a cell cytotoxicity neutralization assay Определение цитотоксичности в реакции нейтрализации на культуре клеток	24–48 hours 24–48 часов	Toxins A and B Токсины А и В
Molecular genetic Молекулярно-генетический	PCR ПЦР	2–4 hours 2–4 часа	Genes encoding toxins A, B, binary toxin Гены, кодирующие токсины А, В, бинарный токсин
Serological Серологический	ICA ИХА	15–30 minutes 15–30 минут	GDH, toxins A and B ГДГ, токсины А и В
	ELISA ИФА	1–4 hours 1–4 часа	GDH, toxins A and B ГДГ, токсины А и В
	LA РАЛ	30 minutes 30 минут	GDH, toxins A and B ГДГ, токсины А и В

Примечание. ГДГ – фермент глутаматдегидрогеназа.

Note. GDH – glutamate dehydrogenase.

PCR, ELISA, ICA. LA tests also belong to the older generation and are rarely used in routine practice. Assessment of presence of *C. difficile* by PCR is highly sensitive and specific. This test allows confirming the presence of a toxigenic strain of *C. difficile*, but has limitations in use, namely high cost and difficulties in interpreting the results. PCR is a qualitative method (positive or negative) and cannot characterize the bacterial load and viability of *C. difficile*. Identification of genes encoding toxins does not always mean that the strain is currently producing them. If the diarrhea has a different origin, the detection of such a strain can be misleading [5, 8, 27, 29]. The serological method (ELISA, ICA) is currently the most popular due to its low cost and ease of implementation. Its advantages also include the possibility to use minimal amounts of the test material, as well as to automate all stages of the test, which is important in data interpretation. The disadvantage is that this test can have a high false positive rate and interlaboratory differences. There are reports that a positive ELISA correlates with clinical symptoms and outcomes but may be negative in the early stages (due to lower bacterial load) and in patients with complicated disease. When testing a stool sample by

serological method, the rules of transportation and storage must be observed. Once a stool specimen has been obtained, it must be stored at +4 °C (refrigerator) and used for testing within the next 24 hours. This is extremely important because the toxin present in the sample easily degrades at room temperature, and after about 2 hours it cannot be detected in the obtained material [5, 8, 10, 25, 27, 29]. It is also possible to determine the presence of GDH in the stool using a serological method; however, this does not allow differentiating the presence of the toxigenic strain in a patient, since GDH is an enzyme also produced by non-toxigenic strains. In view of this, this test is recommended only as a screening. Commercial ICA test systems have been developed for rapid testing in the form of plastic plates with slots for introducing material, recording the result and control, allowing determination of not only the presence of GDH in the stool, but also of toxins A and B. These tests are easy to use, allow to quickly get a result and do not require specially trained healthcare professionals, but are inferior in sensitivity to other immunoassay methods and there are no clear criteria for data interpretation [5, 8, 10, 27, 30, 31]. The lack of consensus on the best method for laboratory diagnosis is also due to the fact that the

culture method, which has never been standardized, is used as a reference standard or reference method in most of the literature [10].

According to the State Register of Medical Devices and Organizations (Individual Entrepreneurs) engaged in the production and manufacturing of medical devices (www.ro-szdravnadzor.gov.ru), 1 set of reagents (rapid test) for the determination of *C. difficile* GDH + toxin A + toxin B antigens in stool samples by ICA, 2 sets of reagents (rapid test) for the determination of toxin A + toxin B antigens in stool samples by ICA, 4 sets of reagents for *in vitro* diagnostics of toxins A and B by ELISA and 1 set of reagents for *in vitro* diagnostics of toxins A and B using a PCR analyzer are currently authorized in Russia. Culture media, additives and components of culture media for microbiological diagnosis of *C. difficile* are also authorized.

• It is recommended to use a two- or three-step algorithm for laboratory diagnosis of stool samples in patients with diarrhea and presence of risk factors for clostridial infection to increase the diagnostic value of a positive laboratory test result [5, 8, 10, 21, 25, 27, 29, 30].

**Grade of recommendation — B
(level of evidence — 3)**

Comment. There is currently no standardized algorithm for diagnosing clostridial infection. It is assumed that it is advisable to use two- and three-stage algorithms to optimize the diagnosis of clinically significant *C. difficile*-associated

disease and differentiate between colonization and active infection (see Appendix B) [10, 25]. As a primary step/screening, it is advisable to perform a test with a high negative predictive value, i.e., with a high probability of absence of the disease if the test is negative (e.g., the determination of GDH (ICA) or genes encoding toxins A and B, binary toxin (PCR)). If the result is negative, clostridial infection is ruled out. When a positive result is obtained, the next step is to conduct a test with a high positive predictive value, i.e., a high probability of presence of the disease (toxins A and B (ELISA, ICA)). A positive second test confirms the presence of clostridial infection. In case of a negative result of the second test, a clinical assessment is necessary, such a laboratory result can be obtained in three situations: *C. difficile* with a toxin level below the detection threshold, a false-negative ELISA/ICA result for toxins A and B, or carriage of *C. difficile*. Stool samples that are negative for GDH but positive for toxins should be retested as this result is not valid (Figure 1, Appendix B) [5, 27].

An alternative algorithm for the laboratory diagnosis of clostridial infection is based on serological analysis (ELISA/ICA) to determine the *C. difficile* toxins A/B in stool together with GDH or PCR to identify genes of toxins A, B, binary toxin. If the first two laboratory tests are negative, clostridial infection is excluded, and if the results are

Table 3. Characteristics of methods used to diagnose *C. difficile* [8, 10, 26, 27, 29, 31]

Таблица 3. Характеристики методов, использующихся для диагностики *C. difficile* [8, 10, 26, 27, 29, 31]

Test Тест	Sensitivity (%) Чувствительность (%)	Specificity (%) Специфичность (%)	Differentiation of colonization from active infection Дифференциация колонизации от активной инфекции
Culture method: Isolation of toxigenic culture Культуральный метод: Выделение токсигенной культуры	90–100	90–99	yes да
Determination of cytotoxicity Определение цитотоксичности	65–100	90–98	
PCR (genes encoding toxins A, B, binary toxin) ПЦ (гены, кодирующие токсины А, В, бинарный токсин)	77–100	87–100	no нет
ELISA (toxins A and B) ИФА (токсины А и В)	43–100	84–100	yes да
ICA (GDH) ИХА (ГДГ)	29–86	76–100	no нет
ICA (toxins A and B) ИХА (токсины А и В)	29–79	89–100	yes да

positive, then it is confirmed. In the case when ELISA/ICA is used for the determination of *C. difficile* toxins A/B in combination with GDH, but one of the tests is negative and the second one is positive, testing for the genes encoding toxins A and B, binary toxin, is carried out to confirm the result (PCR), the result of which confirms or excludes clostridial infection, this being a three-stage algorithm. In patients with suspected recurrent infection, testing may be performed, including the determination of *C. difficile* toxins A/B (ELISA, ICA) (Fig. 2, Appendix B) [8, 10, 21, 25, 26].

- It is recommended to conduct a complete blood count and chemistry panel with an assessment of the level of white blood cells, CRP, creatinine, total protein, albumin and electrolytes in patients with confirmed clostridial infection to determine the severity and identify complications.

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 4)**

Comment. Depending on the severity and presence of complications in the complete blood count an increase in the level of white blood cells (leukocytosis) may be observed, and in the biochemical blood test — an increase in the level of C-reactive protein, hypoalbuminemia, signs of acute renal failure. In the case of mild/moderate *C. difficile*-associated disease, leukocytosis up to $15 \times 10^9/L$ and a creatinine level $< 1.5 \text{ mg/dL}$ can be observed in the blood tests. In case of severe/complicated *C. difficile*-associated disease, the complete blood count shows signs of leukocytosis (over $15 \times 10^9/L$). The biochemical blood test may reveal signs of impaired function of target organs, namely an increase in creatinine $> 1.5 \text{ mg/dL}$ or more than 1.5 times above the baseline. Signs of electrolyte imbalance consistent with hypovolemia and signs of lactic acidosis can be detected in such patients. If complications develop, there may also be signs of systemic inflammation, such as hypoalbuminemia. When hypotension develops, there may be signs of end-organ dysfunction secondary to hypoperfusion, such as elevated liver enzymes [10, 25, 27].

- It is not recommended to retest stool specimens in patients with diarrhea and an initially negative laboratory test performed to diagnose clostridial infection [5, 8, 10, 25].

**Grade of recommendation — B
(level of evidence — 3)**

Comment. Retesting within 7 days of an initial negative result is not recommended due to high risk of false positives, a very low diagnostic value (2 %), and potential for unnecessary treatment [5, 8, 10, 25]. Retesting for *C. difficile* should only be considered if the condition worsens in patients with a characteristic clinical presentation and a negative initial laboratory test [10].

- It is not recommended to assess the level of fecal biomarkers of inflammation (calprotectin, lactoferrin) in patients with suspected clostridial infection to determine the severity of the disease or the risk of recurrence [10, 25].

**Grade of recommendation — C
(level of evidence — 5)**

Comment. Biomarkers of inflammation such as calprotectin and lactoferrin may distinguish inflammatory causes of diarrhea (e.g., IBD) from non-inflammatory causes (e.g., IBS). Lactoferrin is an iron-binding glycoprotein found in neutrophils and its concentration in stool is proportional to the neutrophil count in it. Calprotectin is a calcium-binding protein found in the cytosol of neutrophils; its concentration is also proportional to the severity of inflammation in the intestine [10]. However, these markers are non-specific, therefore testing for these markers is not an informative method [8]. Currently, there is insufficient evidence to support their use as an additional method for diagnosing clostridial infection, due to the small cohort of patients in studies, the small number of prospective studies, and the use of different laboratory testing methods, which complicates the interpretation of data. Despite this, inflammation biomarkers may serve as an additional tool to identify patients at high risk for severe *C. difficile*-associated disease [10, 25].

2.4. Diagnostic investigations

- It is recommended to use abdominal imaging methods (radiography, ultrasound, multispiral computed tomography (MSCT)) in patients with clostridial infection in severe/complicated cases for timely diagnosis of the condition and selection of treatment approach [5, 8, 25].

**Grade of recommendation — B
(level of evidence — 5)**

Comment. Abdominal imaging methods (X-ray, ultrasound, MSCT) are not the methods of choice in the diagnosis of clostridial infection. Patients with mild/moderate *C. difficile*-associated disease do not require

additional imaging. If these methods are used in such patients, swelling of the colon loops and thickening of its wall can be determined. Their use is of great importance in the diagnosis of complications. Ultrasound imaging is a particularly good method for monitoring the width of the colonic lumen. Plain abdominal radiography can reveal the dilation of the loops of the small intestine and colon, the presence of fluid and air levels in the loops of the intestine, the presence of free air in the abdominal cavity. Computed tomography of the abdomen and pelvis with oral and intravenous contrast enhancement is useful in patients with severe clostridial infection to detect toxic megacolon, intestinal perforation, or other signs requiring surgical intervention. Detection of the colon wall thickening on MSCT in patients with an unclear clinical presentation and inconclusive laboratory findings has a high prognostic value.

• It is recommended to perform a colonoscopy with a biopsy and subsequent morphological examination of biopsies of the colon mucosa in cases of no response to treatment, progressive condition deterioration, or a suspected alternative diagnosis to clarify it and determine further treatment approach [5, 8, 25, 27].

**Grade of recommendation — B
(level of evidence — 5)**

Comment. Colonoscopy is not indicated for patients with mild/moderate *C. difficile*-associated disease, confirmed by laboratory tests as a routine method. The investigation is indicated when there is difficulty in diagnosing *C. difficile*-associated disease, namely, a typical clinical presentation, but negative results of laboratory testing of stool samples, in the absence of a response to the standard course of treatment, or when an alternative diagnosis is suspected, when direct imaging and/or a biopsy of the colonic mucosa are necessary. Colonoscopy may be performed when the disease worsens rapidly to determine the urgency of surgery, e.g., if intestinal obstruction is suspected. If the investigation is performed, limited flexible sigmoidoscopy with minimal or no air insufflation is preferred to avoid perforation of the inflamed colon. Pseudomembranes found during the procedure are white or yellow raised plaques, usually about 2 cm in diameter, that are unevenly distributed and separated by normal mucosa. They are not removed by washing the intestinal walls. The

*distribution of pseudomembranes may vary. Not all patients with *C. difficile* disease have pseudomembranes, and their absence does not rule out *C. difficile* infection. For example, pseudomembranes are rarely seen in recurrent clostridial infections or in patients with inflammatory bowel disease. On the other hand, pseudomembranous colitis can be caused by a number of different causes, such as Behcet's disease, microscopic colitis, IBD, ischemic colitis, and other infections (e.g., cytomegalovirus (CMV) or *E. coli*). Morphological examination of the colonic mucosa is not mandatory for the diagnosis of *C. difficile*-associated disease. This examination may be useful in the differential diagnosis of diarrhea, particularly in symptomatic colonized patients, to rule out other causes (e.g., microscopic colitis or IBD). With normal results on both endoscopy and morphology, *C. difficile* colonization is unlikely to be the cause of diarrhea.*

2.5. Other diagnostic tests

• It is recommended to consult an infectious disease specialist in patients with diarrhea, including in the absence of a response to treatment or the onset of a clinical recurrence after treatment, to rule out another infectious cause of diarrhea.

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 5)**

Comment. In such cases, it is necessary to exclude an alternative cause of diarrhea, e.g., another infection [26].

3. Treatment, including drug and non-drug therapies, diet therapy, pain relief, medical indications and contraindications to treatment methods

Treatment should be initiated in cases of characteristic clinical presentation of *C. difficile*-associated disease and positive laboratory stool testing. Patients with complicated *C. difficile*-associated disease should be treated in the intensive care unit. Empirical treatment is possible in cases of a characteristic clinical presentation, including fulminant onset and progression of symptoms, but negative results of initial laboratory tests (ELISA) or inability to conduct a diagnostic investigation in time. Empiric therapy increases the risk of false-negative PCR tests 1–3 days after treatment [5, 8]. The choice of drug and treatment regimen depend on the severity of the episode,

the presence of complications, and whether the episode is initial, recurrent, or reinfection (See Section 1.5 “Classification”). Previously, metronidazole was the drug of choice as the first line of treatment, while vancomycin was the second one. However, there is currently sufficient evidence to support the efficacy of vancomycin as a first-line treatment for *C. difficile*-associated disease [32]. In addition to being less effective in achieving clinical remission compared to vancomycin, treatment with metronidazole often requires prolongation of treatment up to 14 days due to a delayed response to treatment, recurrences are more common within 30 days after treatment, and various side effects may be observed, including neurotoxicity with repeated and long-term use [8, 26]. There are two dosage forms of vancomycin, capsules and powder for solution. All international guidelines for the treatment of clostridial infection are based on the use of capsules. There is no significant difference in the efficacy between the two forms, but a higher standard daily dose (1000 mg) is required when using the solution for the treatment of *C. difficile*-associated infection. In addition, vancomycin solution can be used in patients that cannot swallow the capsule. The cost of capsules is a limitation to the prescription [33]. In foreign guidelines, fidaxomicin is the first-line drug in addition to vancomycin, but this drug is not authorized in the Russian Federation. The goal of treatment is clinical improvement, normalization of laboratory parameters, abdominal imaging parameters (if any), endoscopic presentation (in pseudomembranous colitis) and prevention of recurrence of the disease.

3.1. Conservative management

3.1.1. General recommendations

- It is recommended to discontinue antibiotic therapy that is a risk factor (see Section 2.1 “History”) in patients with *C. difficile*-associated disease to improve clinical response to treatment and reduce the risk of recurrence [8, 10].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

Comment. The early discontinuation of antibacterial drugs that have a causal and temporal relationship with the development of clinical symptoms plays a key role in the treatment of clostridial infections of any severity, since their continued use reduces the clinical

response to treatment and increases the risk of recurrence. Discontinuation of antibiotic therapy should be considered in all patients with clostridial infection unless it interferes with the treatment of other diseases and conditions. Patients with mild diarrhea, normal white blood cell and creatinine levels, who do not have risk factors for severe/complicated disease (see Section 7) may be monitored for several days to assess the need for additional treatment in addition to discontinuation of antibiotic therapy [26].

- It is recommended to start therapy for *C. difficile*-associated disease empirically in the presence of characteristic signs of severe/complicated disease or in the absence of the possibility of rapid laboratory testing for timely medical care [10].

Grade of recommendation — C
(level of evidence — 5)

Comment. The decision to prescribe treatment for clostridial infection empirically depends on the severity of the disease and the possibility of rapid laboratory testing. In case of a characteristic clinical presentation, but a negative result of the initial laboratory test (ELISA), empirical treatment is also possible [5]. In other cases, antibiotic therapy for clostridial infection should be started after laboratory confirmation of the diagnosis to prevent unreasonable use of antibiotics and the associated growth of multidrug-resistant strains [10].

- Anti-motility agents (e.g., loperamide) are not recommended in patients with *C. difficile*-associated disease to reduce the risk of complications [8, 10].

Grade of recommendation — C
(level of evidence — 5)

Comment. The use of anti-motility agents is not recommended due to the risk of complications such as colonic dilatation, perforation and, consequently, increased mortality. Despite the fact that, according to the results of several cohort studies, there was no significant increase in the risk of complications with the use of these drugs, and there are no prospective and randomized studies, the international clinical guidelines do not recommend the use of anti-motility agents in patients with *C. difficile*-associated disease [34].

- Rehydration therapy is recommended for patients with clostridial infection in the presence of signs of impaired water and electrolyte balance [8, 26].

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 5)****3.1.2. Mild/moderate
C. difficile-associated disease**

• Vancomycin (125 mg orally 4 times a day for 10 days) is recommended for patients with a first episode of mild *C. difficile*-associated disease as a first-line treatment [5, 10, 24, 27, 32, 35].

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 2)**

Comment. *Compared to metronidazole, vancomycin has minimal systemic absorption, so it can be prescribed to pregnant and lactating women. Vancomycin at a standard dose is recommended as a first-line drug for patients with IBD and immunodeficiency conditions. Wherein, in IBD, the duration of therapy should be at least 14 days and it is advisable to consider dose escalation of the current immunosuppressive therapy in the absence of a clinical response to the treatment of clostridial infection [27].*

• Metronidazole (500 mg 3 times a day orally for 10–14 days) is recommended for patients with the first episode of mild *C. difficile*-associated disease if first-line vancomycin is not available [8, 10, 24, 26, 27].

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 2)**

Comment. *If vancomycin is not available or contraindicated, metronidazole can only be used as an alternative for non-severe disease and absence of risk factors for severe disease (see Section 7).*

• Rifaximin is not recommended as first-line treatment for patients with the first episode of mild/moderate *C. difficile*-associated disease.

**Grade of recommendation — C
(level of evidence — 4)**

Comment. *Rifaximin has shown in vitro antimicrobial activity against *C. difficile* and is therefore considered a possible alternative treatment. In addition, it does not adversely affect the intestinal microbiota, and promotes the growth of *Lactobacillus*. However, there is currently insufficient evidence to recommend it as a first-line alternative for the treatment of patients with mild/moderate clostridial infection. There is also no evidence of its superiority over vancomycin or metronidazole [8]. In one cross-sectional study, rifaximin showed efficacy in this group of patients in the absence*

of response to treatment with metronidazole [36]. Further qualitative studies are needed.

3.1.3. Severe *C. difficile*-associated disease

• Vancomycin (125 mg orally 4 times a day for 10 days) is recommended for patients with the first episode of severe *C. difficile*-associated disease as a first-line treatment [5, 8, 10, 26, 27].

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)**

• Parenteral metronidazole 500 mg 3 times a day every 8 hours is recommended for patients with a first episode of severe *C. difficile*-associated disease who cannot be prescribed oral vancomycin as an alternative first-line treatment [8, 26].

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 4)**

Comment. *In patients with severe clostridial infection and impaired passage through the small intestine, intravenous metronidazole may be prescribed, since the drug is metabolized in the liver and excreted through the biliary tract into the small intestine.*

**3.1.4. Complicated
C. difficile-associated disease**

• Vancomycin 500 mg orally or gavage 4 times a day is recommended for patients with complicated clostridial infections as first-line conservative treatment [8, 10, 24, 26, 27, 29].

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 4)**

Comment. *High-dose oral vancomycin has long been the drug of choice in patients with complicated clostridial infections, but high-quality evidence is lacking despite this [10]. This is due to, first of all, the lack of well-conducted randomized studies because complicated clostridial infection is rare [29].*

• Vancomycin rectally 500 mg in 100 ml saline every 6 hours is recommended in patients with complicated clostridial infection with suspected intestinal obstruction as the first-line conservative treatment [8, 10, 27, 29].

**Grade of recommendation — B
(level of evidence — 5)**

Comment. *Vancomycin enemas should be administered with caution due to the risk of colonic perforation [8]. It is also not well understood whether a sufficient amount of the drug passes beyond the left colon with this route of administration [10].*

• Metronidazole 500 mg parenterally 3 times a day every 8 hours is recommended in combination with oral or rectal vancomycin in patients with complicated clostridial infection as the first line of conservative treatment [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Grade of recommendation — B
(level of evidence — 4)

Comment. *When administered intravenously, metronidazole can reach therapeutic concentrations in the inflamed colonic wall [10].*

3.1.5. Relapsing *C. difficile*-associated disease

It is estimated that a quarter of patients will have at least one more episode after treatment with metronidazole or vancomycin. Subsequent episodes may be due to a previously treated strain (recurrence) or colonization with a new strain (reinfection) if risk factors are present (see Section 2.1. “History”). Regardless of the strain, the treatment will be the same [8, 26]. To determine the optimal treatment approach, it is important to differentiate the first recurrence from a recurrent course with more than one episode [29].

Treatment of the first recurrence of *C. difficile*-associated disease

• Vancomycin is recommended in a taper or pulse regimen (125 mg four times a day for the first 10–14 days, then 125 mg twice a day for 7 days, then 125 mg once a day for 7 days, then 125 mg every 2 or 3 days for 2–8 weeks) in patients with the first recurrence of clostridial infection if the standard course of vancomycin or metronidazole was used to treat the first episode [8, 10, 24, 26, 27, 29].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 4)

Comment. *Several studies have shown that pulse therapy and gradual tapering of vancomycin in patients with recurrent clostridial infections provide treatment efficacy of up to 74 %, especially when a standard course of vancomycin or metronidazole at standard doses for 10 days was used to treat the first episode [8, 37]. Prolonged therapy with vancomycin involves the destruction of dormant vegetative spores during the 10-day course of treatment [8]. Metronidazole is not recommended for the treatment of recurrent clostridial infections because initial and sustained response rates are lower than those for vancomycin [10].*

• The standard 10-day course of vancomycin is recommended in patients with the first

recurrence of clostridial infection if metronidazole was used to treat the first episode [10, 24, 26, 29].

Grade of recommendation — B
(level of evidence — 4)

Treatment of subsequent recurrences of *C. difficile*-associated disease

• Vancomycin is recommended in a taper or pulse regimen for the treatment of patients with recurrent clostridial infection [10, 24, 26].

Grade of recommendation — C
(level of evidence — 4)

• Vancomycin is recommended as a standard 10-day course followed by rifaximin in patients with recurrent clostridial infection [10, 24, 26].

Grade of recommendation — C
(level of evidence — 4)

Comment. *Studies suggest that rifaximin after the main course of treatment may be an effective measure to reduce the frequency of recurrences. According to international guidelines, rifaximin should be prescribed after the main course of treatment at a dose of 400 mg 3 times a day for 20 days. However, the appropriateness, dose and duration remain controversial, especially among patients with a high risk of recurrence [38]. In a small RCT, patients received rifaximin 400 mg three times a day or placebo for 20 days immediately after completion of standard therapy. Recurrences occurred in 5 of 33 (15 %) patients treated with rifaximin and 11 of 35 (31 %) patients treated with placebo ($p = 0.11$) [39]. In another study, a 4-week course of rifaximin (400 mg 3 times a day for 4 weeks, or 400 mg 3 times a day for the first 2 weeks, and then 200 mg 3 times a day for the next 2 weeks) significantly reduced the risk of recurrences over the next 12 weeks [38]. Further high quality studies are needed. One of the potential problems associated with the use of rifaximin is the possibility of resistance [10, 40].*

3.2. Surgical treatment

• Patients with complicated clostridial infection are recommended to consult a surgeon in the absence of clinical improvement or an increase in lactate levels (≥ 2.2 mmol/L) or leukocytosis ($\geq 20 \times 10^9$ /L), to decide on surgical treatment [8, 10].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 5)

Comment. *Surgical intervention affects the prognosis of a patient with complicated*

clostridial infection. Indications for surgical treatment are toxic megacolon, ileus, colonic perforation, peritonitis, septic shock, systemic inflammatory response syndrome. Additional factors associated with increased mortality and serving as markers, additional markers of severity and indications for surgical treatment, are leukocytosis $\geq 25 \times 10^9/L$ and increased lactate levels $\geq 5 \text{ mmol/L}$. Surgical treatment may be considered in cases where all conservative treatments have failed [26]. A systematic review showed that the strongest predictors of postoperative mortality were preoperative intubation, acute renal failure, multiple organ failure, and shock requiring vasopressors. Total colectomy with ileostomy was associated with the lowest mortality and reoperation rates. However, less extensive surgery may be considered for patients with early disease [8].

- Subtotal colectomy with terminal ileostomy and preservation of the sutured rectal stump is recommended in patients with complicated clostridial infection to improve the patient's prognosis [10, 26, 27].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

Comment. Subtotal colectomy is a common surgical option in patients with megacolon, colonic perforation, acute abdomen, and in patients with septic shock and associated multiple organ failure, reducing the risk of mortality [10, 26]. Despite the significant volume (removal of most of the infected colon), this method of surgical treatment allows avoiding anastomosis with the remaining part of the rectum by applying an ileostomy, and in the future, closing the patient's stoma [27].

- A diverting loop ileostomy with intraoperative antegrade colonic lavage and subsequent intraluminal administration of vancomycin is recommended as an alternative method of surgical treatment in patients with complicated clostridial infection to improve treatment outcomes.

Grade of recommendation — C
(level of evidence — 4)

Comment. This alternative method of surgical treatment was proposed not so long ago, in 2011. It includes the creation of a diverting loop ileostomy with intraoperative antegrade colonic lavage followed by 10 days of postoperative intraluminal administration of vancomycin through the ileostomy. This method preserves the colon and is less invasive (performed

laparoscopically). Despite the advantages of this method and its efficacy, further studies are needed to confirm its efficacy [10, 26, 41]. The results of a retrospective study including 3201 patients with *C. difficile*-associated disease were published, among which 613 underwent loop ileostomy and 2408 — subtotal colectomy. There were no significant differences in in-hospital mortality (25.96 % and 31.18 %, respectively; $p = 0.28$) [42]. The decision on the extent of surgical treatment is made by the surgeon.

3.3. Other treatment

Fecal microbiota transplantation (FMT) has gained popularity over the past few decades, thanks to numerous studies, and is now a rapidly growing field of therapy [8]. The fundamental concept is the delivery of normal fecal microbiota from the stool of a healthy donor to the intestine of a patient with clostridial infection to manage the imbalance of the intestinal microbiota. Since its first description in 1983, numerous systematic reviews and RCTs have demonstrated the efficacy and safety of this treatment in patients with recurrent clostridial infection. FMT was included in earlier international clinical practice guidelines for the treatment of recurrent clostridial infection, and it is also expected to be effective in patients with severe/complicated disease who do not respond to standard therapy when surgical treatment is not possible [10, 24, 27]. Several methods of delivery of samples from a healthy donor have been studied: through a tube (oro-, nasogastric, nasoduodenal, nasojejunal, colonic transendoscopic), infusion using colonoscopy, enemas and oral capsules with frozen or freeze-dried microbiota. All methods have been shown to be safe and have similar success rates (between 82 and 95 % after one or two transplants in most studies) [8]. However, it is not entirely clear from published studies, which route of administration is more effective, as there are no randomized studies. Each of the methods has its own advantages and disadvantages. For example, low cost and no need for sedation, but inability to examine the colonic mucosa when using a probe, need for sedation and invasiveness, but possibility of examining the colonic mucosa and taking a biopsy when using colonoscopy, simple use and non-invasiveness, but inability to reach the left sections when using enemas, and non-invasiveness and

simple use, but high cost when using capsules. As a rule, FMT is well tolerated by patients and has minimal short-term side effects, such as abdominal pain, bloating, diarrhea, and constipation. More severe complications associated with transplantation of stool samples have also been described, such as colonic microperforation, gastrointestinal bleeding (GIB), and peritonitis [43]. The long-term consequences of altering the intestinal microbiota through FMT are unknown. Given the diversity of donor stool sources, there may be an increase in bacteria of currently unknown significance and non-culturable bacteria that may lead to unexpected health consequences for the recipient. In 2012, a study was conducted involving 77 patients, in which FMT recipients were followed up for 3 months. Four of them (5 %) developed autoimmune or rheumatic diseases. However, there is no reliable evidence of a causal relationship between FMT and the development of these diseases, which requires further study [44]. The difficulty of performing FMT lies in the lack of standardized protocols for screening and stool sampling, as well as standardized criteria for selecting donors. Careful selection of a healthy donor is a critical step in preventing iatrogenic transmission of infections [8, 43]. Phase III clinical studies are currently ongoing to further investigate the efficacy and feasibility of using FMT as a first-line treatment for clostridial infection [8].

- FMT is recommended for patients with severe and complicated clostridial infection, refractoriness to conservative treatment and impossibility of surgical treatment [27].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 4)

Comment. There is strong evidence to consider FMT for the treatment of patients with severe/complicated clostridial infection who do not respond to standard treatment (within 48–72 hours) and who are not candidates for surgical treatment. FMT can not only increase the efficacy of treatment, but also reduce the risk of colectomy, sepsis and mortality. A single FMT treatment may not be sufficient to achieve a sustained response, several consecutive treatments in short sequence (every 3–5 days) are required. There is currently no clear protocol on FMT regimens. There are clinical data on the possibility of resuming vancomycin therapy between FMT procedures

in this group of patients to increase the efficacy of treatment or performing FMT early after diagnosis while receiving the main course of treatment [27].

- FMT is recommended for patients with recurrent clostridial infection with failure of standard antibiotic therapy [8, 10, 24, 26, 27, 29, 45].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 4)

Comment. Clinical studies in patients with recurrent clostridial infection have shown a significant imbalance of intestinal microbiota diversity as well as the relative size of the bacterial population [10]. FMT has been shown to be superior to standard antibiotic therapy in terms of clinical efficacy and lower recurrence rate [8, 46, 47]. In addition, FMT after vancomycin treatment is superior to vancomycin alone in patients with recurrent clostridial infection [8, 47].

- FMT is recommended for patients with a second (or more) episode of clostridial infection to reduce the risk of subsequent recurrences [10, 27].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

- FMT is recommended for patients with a second (or more) episode of clostridial infection, using a colonoscope or capsules with frozen or freeze-dried microbiota [27].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

- FMT is recommended for patients with a second (or more) episode of clostridial infection using enemas when other methods of administration are not available to improve the efficacy of the procedure [27].

Grade of recommendation — B
(level of evidence — 4)

- Repeated FMT is recommended for patients with recurrent clostridial infection within 8 weeks of the first transplant to improve the efficacy of the procedure and reduce the risk of subsequent recurrences [27].

Grade of recommendation — B
(level of evidence — 4)

3.4. Treatment efficacy assessment

- Assessment of clinical symptoms and, if there are changes, of laboratory and investigation results in patients treated for *C. difficile*-associated disease is recommended to determine the efficacy of treatment [26].

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 4)**

Comment. Depending on the severity of clostridial infection, the assessment of the efficacy of treatment includes an assessment of the clinical symptom changes (normalization of stool, relief of abdominal pain, normalization of body temperature, disappearance of signs of dehydration), laboratory results (in particular, normalization of the level of white blood cells), additional investigation results (thickness of the wall and lumen of the intestine according to ultrasound, MSCT). Non-specific fecal markers of inflammation (calprotectin, lactoferrin) are not suitable as a tool to assess the efficacy of treatment.

- It is not recommended to retest stool specimens in patients treated for clostridial infection in order to assess the efficacy of treatment to prevent false positive results.

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)**

Comment. Retesting as a test of treatment efficacy is not recommended due to the high risk of false positives, very low diagnostic value (2 %), and the potential for unnecessary long-term treatment, as more than 60 % of patients may have positive results even after treatment because of asymptomatic shedding of spores for 6 weeks [5, 8, 10, 25]. Also, in about 25 % of cases, after treatment of clostridial infection, post-infectious irritable bowel syndrome, diarrhea-predominant or mixed variant, may develop [27].

4. Medical rehabilitation and health resort treatment, medical indications and contraindications to medical rehabilitation methods, including those based on the use of natural curative resources

Medical rehabilitation measures are aimed at preventing complications and adverse sequelae of surgical treatment.

With mild or moderate disease, treatment is carried out on an outpatient basis. Severe or complicated disease requires hospitalization in a hospital with an intensive care unit.

In patients who require surgical treatment of *C. difficile*-associated disease, rehabilitation in three stages is possible.

Stage 1 — early rehabilitation, carried out immediately after surgical treatment from day 2 to day 14. The main task of stage 1 of rehabilitation is to restore the normal functioning of

the gastrointestinal tract after surgery. It is at this stage that urination disorders are most often detected and should be managed. Importance is also assigned to the control of homeostasis, measures aimed at the healing of postoperative wounds, relief of postoperative pain syndrome and activation of the patient. During this period, a complete blood count, blood chemistry tests, coagulation tests, and urinalysis are performed.

Stage 2 of rehabilitation begins after 15 days and continues as needed further on. It is aimed at the final healing of postoperative wounds with control over the activity of the gastrointestinal tract and other body systems. This stage can be carried out both on an outpatient basis and in a day or round-the-clock hospital setting.

Stage 3 of rehabilitation is carried out in the late rehabilitation period in patients before reconstructive surgery. The main task at this stage is to compensate the gastrointestinal function, measures aimed at identifying and improving the function of the rectal sphincters.

5. Prevention and clinical observation, medical indications and contraindications to the use of prevention methods

Preventive measures include prevention of *C. difficile*-associated disease (primary prevention) and the recurrence of the disease (secondary prevention). Considering that *C. difficile* infection is the most common hospital-acquired infection, and *C. difficile* spores are highly contagious, preventive measures are also taken against the spread of infection in a hospital with an established case of the disease.

5.1. Prevention of *C. difficile*-associated disease (primary prevention)

- Rational use of antibiotic therapy is recommended strictly according to indications to reduce the risk of *C. difficile*-associated disease [10, 25–27, 48].

**Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)**

Comment. The rational use of antibiotics, namely, minimizing the frequency, duration and amount of drugs taken, is the main measure for the prevention of clostridial infection. The main aspects of such use of antibiotics include prescribing them for the treatment of bacterial, but not viral infections, strictly for indications, taking the antibiotic by the patient exactly as prescribed by the attending physician, and

also it is preferable to choose an antibacterial drug that acts on a specific microorganism or group of microorganisms rather than a broad spectrum antibiotic [49]. In particular, the use of fluoroquinolones, clindamycin and cephalosporins should be limited [10]. It has also been shown that the incidence of clostridial infection increases together with an increase in the amount of antibiotics taken. The rational use of antibiotics has been proven to be the most cost-effective method to significantly reduce the incidence of clostridial infection [8].

- The addition of the probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 to patients receiving antibacterial drugs is recommended for the prevention of *C. difficile*-associated disease [50].

**Grade of recommendation — B
(level of evidence — 2)**

Comment. An earlier meta-analysis and systematic review showed a significant reduction in the risk of developing *C. difficile*-associated diarrhea with antibiotics, especially in hospitalized patients, when using probiotic strains of *Lactobacillus*, *Saccharomyces* and a mixture of probiotic strains [51]. A recent meta-analysis evaluated 19 RCTs including 6261 patients treated with *Saccharomyces boulardii*, *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., and *Streptococcus* spp., of which the probiotic strains of *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp., and *Streptococcus* spp. were used alone or in combination. The study showed promising results with a > 50 % reduction in clostridial infection in patients receiving probiotics concomitantly with antibiotics (without specifying the probiotic strain). Moreover, the efficacy was higher when probiotics were initiated closer to the first dose of the antibiotic [52].

Saccharomyces boulardii (*Saccharomyces boulardii* CNCM I-745) has a direct inhibitory effect on *C. difficile* toxins. This probiotic strain has been shown to inhibit the adhesion of *C. difficile* toxin A to epithelial cells by producing a protease that inactivates the receptor for *C. difficile* toxin A, prevents *C. difficile* toxin A biofilm formation (in vitro), and stimulates the production of antibodies against *C. difficile* toxin A. In addition, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 helps to normalize the composition of the intestinal microbiota, increase the production of SCFAs, reduce the inflammatory response by inhibiting the production of the pro-inflammatory cytokine *IL-8* and suppressing the nuclear transcription factor κ B

(*NF- κ B*), as well as the formation of secondary bile acids, capable of inhibiting vegetative forms of *C. difficile* [53–56]. *Saccharomyces boulardii* is stable over a wide pH range, including low values, when exposed to bile salts and gastrointestinal enzymes, and is also resistant to antibacterial drugs, as it is a fungus (yeast) [57].

Results of a large meta-analysis confirm the positive effect of *Saccharomyces boulardii* in preventing the first episode of *C. difficile*-associated disease [58]. In a recent large cohort study of 8763 hospitalized patients, patients who received *Saccharomyces boulardii* concomitantly with antibiotics were shown to have a lower risk of developing clostridial infection (OR = 0.57, 95 % CI: 0.33–0.96), compared with patients who did not receive *Saccharomyces boulardii* ($p = 0.035$), while the efficacy was significantly higher with early administration of *Saccharomyces boulardii* [59].

In the Russian Federation, the probiotic with the strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is authorized as a medicinal product (according to the State Register of Medicinal Products, <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). It is included in the Clinical Practice Guidelines of the Scientific Community for the Promotion of Clinical Research of the Human Microbiome (SCPCRHM) and the Russian Gastroenterological Association (RGA) on the use of probiotics, prebiotics, synbiotics and functional foods enriched with them for the treatment and prevention of gastroenterological diseases in children and adults as a drug for prevention of antibiotic-associated diarrhea and *C. difficile*-associated disease [50]. The recommended dose of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is 5×10^9 CFU 2 times a day. The limitation of taking this probiotic is the possible fungemia in immunocompromised patients, as well as in patients with CVC (central venous catheter) [57].

- It is not recommended to discontinue PPI treatment in patients with indications in order to reduce the risk of clostridial infection [10, 25].

Comment. Despite clinical data suggesting an increased risk of developing *C. difficile* with PPIs, the data heterogeneity, the role of confounding factors, the lack of dose-response relationships, and other methodological considerations significantly limit their practical application. As with any drug, PPIs should be prescribed strictly if there are indications,

especially in patients at high risk of developing clostridial infection.

5.2. Prevention of recurrence of *C. difficile*-associated disease (secondary prevention)

• It is recommended to choose an antibacterial drug associated with a lower risk of developing *C. difficile*-associated disease for patients who have had a successful treatment of the first episode with vancomycin or metronidazole, but require further treatment with systemic antibacterial drugs, to prevent further recurrences [5].

Grade of recommendation — C (level of evidence — 5)

Comment. The use of additional antibiotics (other than those used to treat clostridial infection) is associated with an increased risk of prolonged diarrhea and recurrence of clostridial infection and should therefore be discontinued. However, if such therapy is necessary, it is preferable to choose antibiotics that are associated with a lower risk of clostridial infection, such as macrolides, aminoglycosides, sulfonamides, vancomycin, or tetracyclines.

• Empiric low-dose oral vancomycin is recommended in patients treated for clostridial infection, including those with recurrent clostridial infection who are at risk for further recurrence but who require continued systemic antibiotics to prevent further recurrence of clostridial infection [27, 60, 61].

Grade of recommendation — B (level of evidence — 2)

Comment. Patients who require further systemic antibiotics immediately or shortly after treatment for clostridial infection are at increased risk of clostridial infection recurrence and complications [10]. In such cases, prolongation of vancomycin treatment or its administration empirically, but at lower doses (e.g., 125 mg per day), is suggested. However, studies are scarce and their data are contradictory. In one retrospective study, extending the course of vancomycin for more than 10–14 days did not show a beneficial effect on reducing the risk of recurrence [62]. Two retrospective cohort studies have been published that investigated the risk of recurrence of clostridial infection after successful treatment of the first episode in patients receiving subsequent treatment with antibiotics in combination with or without vancomycin, the dose and regimen of which differed [63, 64]. Both studies showed

a reduced risk of recurrence with empiric use of vancomycin in combination with antibiotics for 90 days or with readmission within 1–22 months after treatment of an episode of *C. difficile*-associated disease. One study showed a reduced risk in patients with recurrent clostridial infection, but not in patients with a history of a single episode [64]. Currently, there are no prospective randomized studies of secondary prevention of clostridial infection that could serve as recommendations, but the use of low-dose vancomycin in combination with systemic antibiotics may be appropriate. Factors influencing the need for such prevention may include the time between treatment of an episode of clostridial infection and the need for systemic antibiotics, the number and severity of previous episodes and patient comorbidities [10].

• The addition of the probiotic strain *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 to the main course of treatment of recurrent clostridial infection is recommended to reduce the risk of subsequent recurrence [27, 45].

Grade of recommendation — C (level of evidence — 2)

Comment. Based on systematic reviews and meta-analyses, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 showed good results in preventing further recurrence in patients with recurrent clostridial infection when added to the main course of treatment [45, 65, 66]. The recommended dose of *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 is 5×10^9 CFU 2 times a day.

• The addition of the prebiotic oligofructose to the main course of treatment of recurrent clostridial infection is recommended to reduce the risk of subsequent recurrence [45].

Grade of recommendation — C (level of evidence — 3)

Comment. The recommended dose of oligofructose is 4 g 3 times a day.

• Bezlotoxumab is recommended in combination with the standard course of treatment in patients with recurrent clostridial infection or presence of risk factors for recurrent clostridial infection to reduce the risk of subsequent recurrence [24].

Grade of recommendation — C (level of evidence — 2)

Comment. Bezlotoxumab is a fully humanized monoclonal antibody that neutralizes *C. difficile* toxin B. The drug was approved by the FDA (Food and Drug Administration,

USA) in 2016 to reduce the risk of recurrence in high-risk patients treated for clostridial infection [8, 26]. Also, the drug is authorized in the Russian Federation (according to the State Register of Medicinal Products, <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>). Two phase III multicenter, placebo-controlled clinical studies showed that patients treated with bezlotoxumab experienced a significant reduction in the recurrence rate of *C. difficile*-associated disease after 12 weeks of treatment. Although the majority of patients received the drug within 6 days of starting standard antibiotic treatment, there was no difference in the recurrence rate of *C. difficile*-associated disease depending on the time of bezlotoxumab infusion [67]. The drug is administered at a dose of 10 mg/kg as an infusion over 60 minutes without the need for dose adjustment in renal or hepatic insufficiency. Despite good tolerability, adverse infusion-related reactions were noted in 10 % of patients, the drug should be used with caution in patients with cardiac insufficiency [8]. The results of studies have shown that the use of bezlotoxumab not only reduces the risk of recurrence, but also the need for FMT (fecal microbiota transplantation), helps to reduce readmissions within 30 days in patients with one or more risk factors for recurrence and reduce the duration of hospitalizations [68, 69]. The efficacy of this drug in reducing the risk of recurrence of clostridial infection does not depend on the choice of antibacterial drug for the standard course of treatment, the time of diagnosis and the time of infusion [70]. Despite the promising properties of the drug, further studies are needed to compare with FMT and the standard course of antibiotic therapy in terms of efficacy, safety and cost [8, 29].

- Discontinuation of PPI treatment in patients with clostridial infection in order to reduce the risk of recurrence is not recommended if there are indications for their use [27].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 4)

Comment. Patients with clostridial infection should be evaluated for the need for antisecretory therapy. Therapy must be continued if indicated.

5.3. Prevention of the spread of *C. difficile* in the hospital

- It is recommended to place patients diagnosed with clostridial infection in separate rooms with a separate toilet to prevent further

transmission of the infection in the hospital [5, 10, 25, 26].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

Comment. In case of a limited number of single rooms with a separate toilet, preference should be given to patients with fecal incontinence. In addition, hand washing and showering should be available to reduce the number of spores on the patient's skin. If accommodation in a separate ward is not possible, contact between patients should be avoided (e.g., reading the same books/magazines, using the same phone), the patient should have separate furniture.

- It is recommended that *C. difficile*-infected patients be grouped and housed separately from patients infected with other multidrug-resistant organisms (e.g., methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* or vancomycin-resistant *Enterococcus*) to prevent further hospital cross-infection [10, 25].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

- The use of gloves and gowns by healthcare workers is recommended when entering the room and providing care to a patient with *C. difficile*-associated disease to prevent the risk of further spread of infection [5, 10, 25–27].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

Comment. Wearing gloves in combination with hand hygiene should reduce the concentration of *C. difficile* on the hands of healthcare personnel. Care must also be taken to prevent contamination of hands when removing gloves. The use of gowns, preferably disposable, has been recommended because of the potential for *C. difficile* contamination of healthcare worker uniforms and the high quality of evidence about reducing the transmission of other multidrug-resistant enteric organisms.

- It is recommended that preventive measures be taken when contacting a patient with suspected clostridial infection until laboratory results are available [10, 25].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

- It is recommended to continue to take precautionary measures for contact with a patient diagnosed with *C. difficile* infection for at least 48 hours after diarrhea has been stopped [10].

Grade of recommendation — C
(level of evidence — 5)

• It is recommended to practice hand hygiene after contact with a patient with clostridial infection or after removing gloves to prevent the risk of further spread of the infection [5, 10, 25–27].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

Comment. *Hygiene is considered the main measure to prevent the spread of infection and includes washing hands under running water with soap or an alcohol-based cleaner. However, C. difficile spores are highly resistant to alcohol, so during an outbreak of clostridium infection or if contact with patient stool specimens is possible, hand washing with soap and water before and after patient care should be preferred. An antiseptic containing chlorhexidine has also been shown to be more effective than soap in removing C. difficile spores from the hands of medical personnel. However, no well-conducted clinical studies have been conducted. It is believed that the degree of contamination of surfaces with C. difficile spores in a medical facility correlates with the degree of contamination of the hands of healthcare personnel.*

• Thorough cleaning and disinfection of reusable medical equipment after use in a patient with clostridial infection is recommended to prevent the spread of infection [10, 25, 27].

Grade of recommendation — A
(level of evidence — 3)

Comment. *It is recommended to use disposable medical equipment whenever possible. Reusable medical equipment should be placed in the patient's room. Cleaning and disinfection of reusable equipment should be carried out after each contact with a patient with clostridial infection. For this purpose, it is preferable to use a sporicidal disinfectant that is compatible with the equipment used.*

• It is recommended to clean the ward with a sporicidal agent for outbreaks of clostridial infection in a hospital or for repeated cases in the same ward [5, 10, 25].

Grade of recommendation — C
(level of evidence — 5)

Comment. *Daily cleaning with a sporicidal agent should be considered in conjunction with other measures to prevent clostridial infection during outbreaks or when there is evidence of recurrence in the same area. Chlorine-based solutions are generally recommended for environmental cleaning, with 1000 ppm chlorine being effective and 5000 ppm being the best*

choice. After discharge, the patient's room must be thoroughly disinfected.

6. Organization of medical care

Indications for hospitalization: since the disease is acute, patients are hospitalized in a round-the-clock hospital on an emergency basis in the presence of the following:

- 1) intolerance to oral medications for treatment;
- 2) dehydration;
- 3) presence of risk factors for severe/complicated *C. difficile*-associated disease;
- 4) hospitalization or transfer to the intensive care unit is indicated for severe disease or complications (septic shock, sepsis, toxic megacolon, peritonitis, severe dehydration with hypotension and dysfunction of target organs).

Indications for discharge of the patient from the hospital:

- 1) reduced severity of clinical symptoms (normalization of stool, body temperature, relief of abdominal pain);
- 2) normalization of laboratory values;
- 3) normalization of investigation results, including imaging of the abdominal organs (colon wall thickness) and endoscopic examination (disappearance of pseudomembranes according to colonoscopy in pseudomembranous colitis);
- 4) normalization of the function of other organs and systems involved in the pathological process in complicated disease (e.g., kidneys in case of development of renal failure, etc.);
- 5) refusal of the patient or his legal representative to receive medical care in a round-the-clock hospital;
- 6) the need to transfer the patient to another healthcare facility with the relevant profile of medical care; the conclusion on the advisability of transferring the patient to a specialized healthcare facility is made after a preliminary consultation on the provided medical records and/or a preliminary examination of the patient by doctors of the healthcare facility to which the transfer is planned.

7. Additional information (including factors that affect the outcome of the disease or condition)

Prognostic factors for severe/complicated *C. difficile*-associated disease include: advanced age (≥ 65 years), leukocytosis ($> 15 \times 10^9/L$), hypoalbuminemia (serum albumin < 30 g/L) elevated serum creatinine (> 1.5 mg/dL or more than 1.5 times baseline creatinine or 25 % decrease in glomerular filtration rate from baseline),

infection with the hypervirulent strain NAP1/B1/027. It is important to note here that among patients with malignant neoplasms, and hematological diseases, the leukocytes count and

creatinine level may tend to decrease. In this regard, not all of the above factors may be applicable to this group of patients and a personalized approach is needed [10, 29].

Appendix A. Clinical guidelines development methodology

Criteria for assessing the quality of medical care

No. №	Quality assessment criteria Критерии оценки качества	Performed (Yes/No) Оценка выполнения (да/нет)
1	Laboratory tests for <i>C. difficile</i> infection in a patient with diarrhea performed (at least 2) Проведены лабораторные тесты на наличие инфекции <i>C. difficile</i> у пациента с диареей (не менее 2-х)	Yes/No Да/нет
2	Complete blood count, blood chemistry tests (total protein, albumin, creatinine, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, glucose, sodium, potassium, C-reactive protein) performed Проведены общий (клинический) анализ крови, биохимический общетерапевтический анализ крови (общий белок, альбумин, креатинин, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, глюкоза, натрий, калий, С-реактивный белок)	Yes/No Да/нет
3	Abdominal ultrasonography performed Выполнено УЗИ органов брюшной полости	Yes/No Да/нет
4	Abdominal MSCT with intravenous contrast-enhancement performed in case of severe disease Выполнено МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастированием при тяжелом течении заболевания	Yes/No Да/нет
5	Colonoscopy with biopsy of the colon mucosa performed (if indicated) Выполнена колоноскопия с биопсией слизистой толстой кишки (при наличии показаний)	Yes/No Да/нет
6	Morphological examination of biopsies of the colon mucosa performed (if indicated) Выполнено морфологическое исследование биоптатов слизистой толстой кишки (при наличии показаний)	Yes/No Да/нет
7	Plain abdominal radiography performed (if indicated) Выполнена обзорная рентгенография органов брюшной полости (при наличии показаний)	Yes/No Да/нет
8	Vancomycin prescribed Назначен Ванкомицин	Yes/No Да/нет
9	Metronidazole prescribed Назначен Метронидазол	Yes/No Да/нет
10	Adequate correction of water and electrolyte balance prescribed Назначена адекватная коррекция водно-электролитного баланса	Yes/No Да/нет
11	Surgeon consulted (if indicated) Проведена консультация хирурга (при наличии показаний)	Yes/No Да/нет
12	Measures taken to prevent the spread of <i>C. difficile</i> infection in the hospital Проведены меры профилактики распространения инфекции <i>C. difficile</i> в стационаре	Yes/No Да/нет

The proposed recommendations are intended to bring modern ideas about the etiology and pathogenesis of *C. difficile*-associated disease to practitioners, to introduce the currently used algorithms for diagnosis, assessment of severity, methods of prevention and treatment.

Target audience of these clinical guidelines:

- 1) gastroenterologists;
- 2) internal medicine specialists;
- 3) infectionists;
- 4) general practitioners (family doctors);
- 5) coloproctologists;
- 6) surgeons;
- 7) endoscopists.

In the proposed clinical guidelines, all information is ranked according to the level of reliability (evidence) depending on the number and quality of studies on this disease.

Table 1 (Appendix A). Grading of Levels of Evidence (GLE for diagnostic methods (diagnostic interventions)
Таблица 1 (Приложение А). Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

GLE УДД	Explanation Расшифровка
1	Systematic reviews of studies with reference method control or systematic review of randomized clinical trials using meta-analysis Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Individual studies with reference method control or individual randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, excluding randomized clinical trials, using meta-analysis Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Studies without sequential control with a reference method or studies with a reference method that is not independent of the study method or non-randomized comparative studies, including cohort studies Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Non-comparative studies, case reports Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	There is only a rationale for the mechanism of action or expert opinion Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Table 2 (Appendix A). Grading of Levels of Evidence (GLE) for prevention, treatment and rehabilitation methods (preventive, curative, rehabilitative interventions)

Таблица 2 (Приложение А). Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

GLE УДД	Explanation Расшифровка
1	Systematic review of RCTs using meta-analysis Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Individual RCTs and systematic reviews of studies of any design, excluding RCTs, using meta-analysis Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Non-randomized comparative studies, including cohort studies Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Non-comparative studies, case reports or case series, case-control studies Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай – контроль»
5	There is only a rationale for the mechanism of action of the intervention (preclinical studies) or expert opinion Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 3 (Приложение А). Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

Table 3 (Appendix A). Grading of Recommendations (GoR) for methods of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation (preventive, diagnostic, therapeutic, rehabilitation interventions)

GoR УУР	Explanation Расшифровка
A	Strong recommendation (all efficacy measures (outcomes) considered are important, all studies are of high or satisfactory methodological quality, their conclusions on the outcomes of interest are consistent) Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Conditional recommendation (not all efficacy measures (outcomes) considered are important, not all studies are of high or satisfactory methodological quality, and/or their findings are inconsistent for the outcomes of interest) Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Weak recommendation (lack of good quality evidence (all efficacy measures (outcomes) considered are unimportant, all studies are of low methodological quality and their conclusions are inconsistent for the outcomes of interest) Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Procedure for updating clinical practice guidelines

The mechanism for updating clinical practice guidelines envisages their systematic updating at least once every three years, as well as when new data appear from the point of view of evidence-based medicine on the diagnosis, treatment, prevention and rehabilitation of specific diseases, the presence of reasonable supplements/observations to previously approved CPGs, but not more than once every 6 months.

Reference materials, including compliance with therapeutic indications and contraindications, methods of administration and doses of medicinal products, instructions for use of the medicinal product

These clinical practice guidelines have been developed taking into account the following legal documents:

1. Article 76 of the Federal Law of the Russian Federation No. 323-FZ of November 21, 2011 On the fundamentals of Protecting the Health of Citizens in the Russian Federation, regarding the development and approval of clinical practice guidelines (treatment protocols) on the provision of medical care by medical professional non-profit organizations;

2. Order No. 906n of November 12, 2012 On Approval of the Procedure for Providing Gastroenterological Medical Care to the Population;

3. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 203n of May 10, 2017 On Approval of Criteria for Assessing the Quality of Medical Care;

4. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 1024n of December 17, 2015 On the Classification and Criteria Used in the Implementation of Medical and Social Expert Evaluation of Citizens by Federal State Institutions of Medical and Social Expert Evaluation.

Appendix B. Doctor's action algorithms

Algorithms for laboratory examination of stool samples for the diagnosis of *C. difficile*-associated disease

Figure 1.

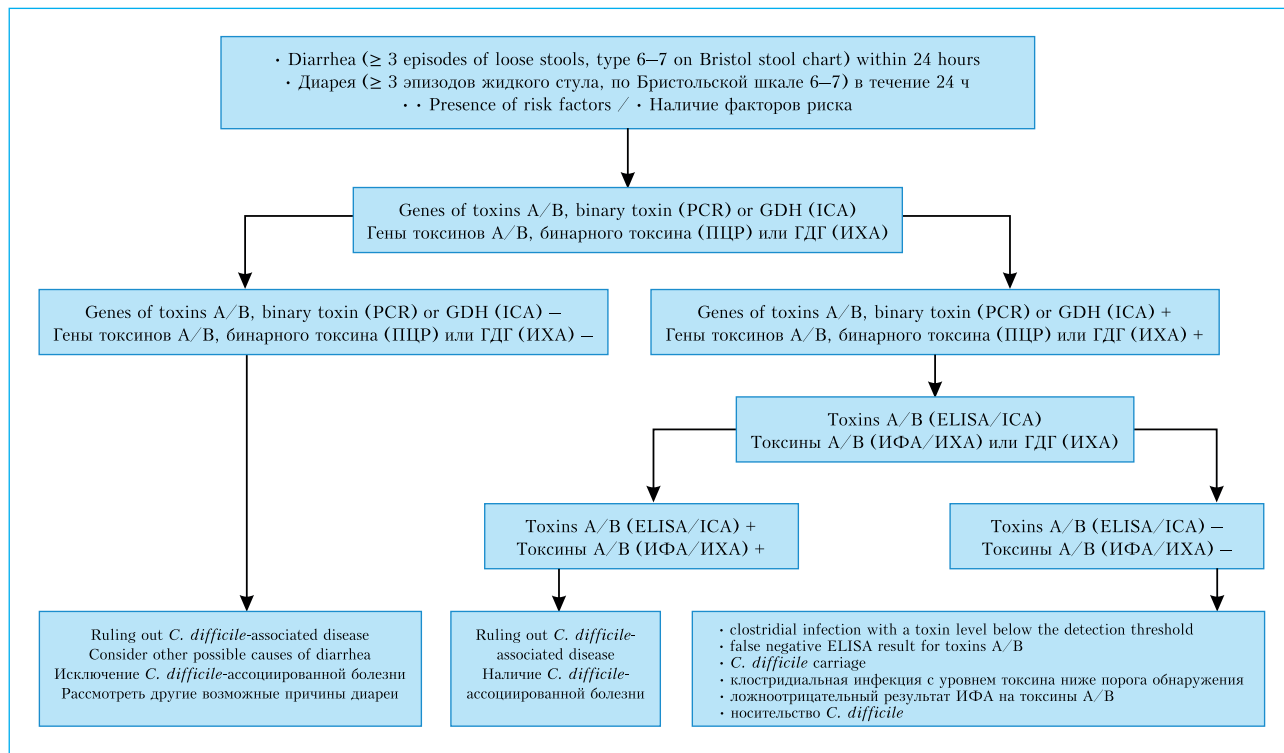
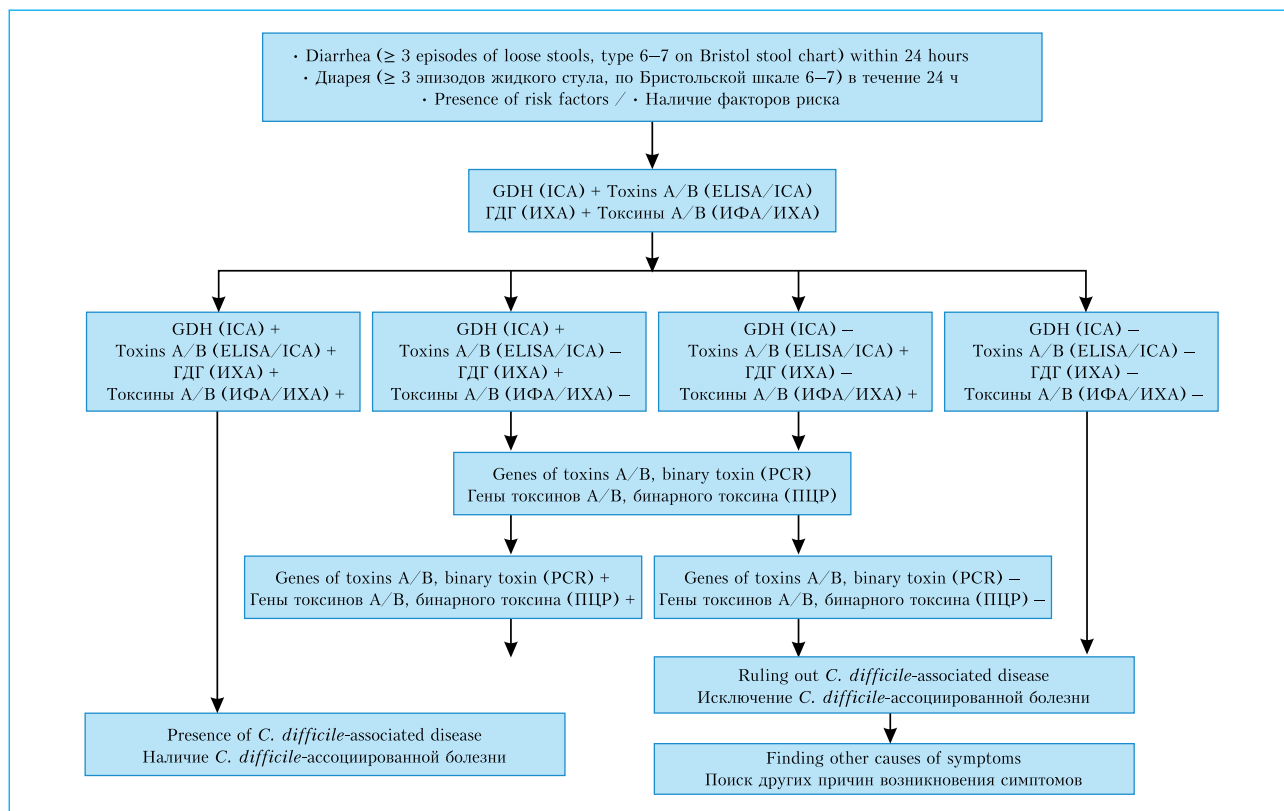


Figure 2.



Appendix C. Information for the patient

Dear Patient! Small numbers of *C. difficile* can comprise the normal microbiota in the intestines of a healthy individual. Spores of this bacterium can be found on any surface and enter the gastrointestinal tract by swallowing. Therefore, the infection can be prevented through proper personal hygiene (e.g., washing hands before eating, especially after visiting healthcare facilities, not eating unwashed foods). But even the presence of bacteria in the intestines or the entry of its spores into the gastrointestinal tract will not cause the disease if there are no factors contributing to their excessive growth. The use of antibiotics is the main factor in changing the normal composition of the microbiota. It is extremely important to take antibiotics when really necessary and only as prescribed by a doctor, just like other medicinal products. If you have diarrhea, then you should consult a doctor to decide on the necessary additional examinations and receive recommendations for treatment. Do not self-medicate. Timely and appropriate treatment will ensure complete recovery from the disease and allow avoiding complications.

References / Литература

- Martinez E., Taminiu B., Rodriguez C., Daube G. Gut microbiota composition associated with *Clostridioides difficile* colonization and infection. *Pathogens*. 2022;11(7):781. DOI: 10.3390/pathogens11070781
- 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
- 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
- Abdul Jabbar S., Sundaramurthi S., Elamurugan T.P., Goneppanavar M., Nelamangala Ramakrishnaiah V.P. An unusual presentation of pseudomembranous colitis. *Cureus*. 2019;11(4):e4570. DOI: 10.7759/cureus.4570
- Czepiel J., Drózd 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
- De Roo A.C., Regenbogen S.E. *Clostridium difficile* infection: An epidemiology update. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):49–57. DOI: 10.1055/s-0040-1701229
- Lawson P.A., Citron D.M., Tyrrell K.L., Finegold S.M. Reclassification of *Clostridium difficile* as *Clostridioides difficile* (Hall and O'Toole 1935) Prévot 1938. *Anaerobe*. 2016;40:95–9. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2016.06.008
- 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
- Couturier J., Franconeri L., Janoir C., Ferraris L., Syed-Zaidi R., Youssouf A., et al. Characterization of non-toxigenic *Clostridioides difficile* strains isolated from preterm neonates and in vivo study of their protective effect. *J Clin Med*. 2020;9(11):3650. DOI: 10.3390/jcm9113650
- 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):987–94. DOI: 10.1093/cid/ciy149
- Baktash A., Terveer E.M., Zwittink R.D., Horning B.V.H., Corver J., Kuijper E.J., et al. Mechanistic insights in the success of fecal microbiota transplants for the treatment of *Clostridium difficile* infections. *Front Microbiol*. 2018;9:1242. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01242
- Kochan T.J., Somers M.J., Kaiser A.M., Shoshiev M.S., Hagan A.K., Hastie J.L., et al. Intestinal calcium and bile salts facilitate germination of *Clostridium difficile* spores. *PLoS Pathog*. 2017;13(7):e1006443. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006443
- Sehgal K., Khanna S. Gut microbiome and *Clostridioides difficile* infection: A closer look at the microscopic interface. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821994736. DOI: 10.1177/1756284821994736
- Thornton C.S., Rubin J.E., Greninger A.L., Peirano G., Chiu C.Y., Pillai D.R. Epidemiological and genomic characterization of community-acquired *Clostridium difficile* infections. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):443. DOI: 10.1186/s12879-018-3337-9
- 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
- Gazzola A., Panelli S., Corbella M., Merla C., Comandatore F., De Silvestri A., et al. Microbiota in *Clostridioides difficile*-associated diarrhea: Comparison in recurrent and non-recurrent infections. *Biomedicines*. 2020;8(9):335. DOI: 10.3390/biomedicines8090335
- 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
- Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Антибиотик-ассоциированная диарея в условиях стационара: частота встречаемости и вопросы профилактики. *Медицинский алфавит*. 2021;(20):35–7. [Uspensky Yu.P., Baryshnikova N.V. Antibiotic-associated diarrhea in a hospital setting: Incidence and prevention issues. *Medical alphabet*. 2021;(20):35–7 (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-20-35-37
- Guh A.Y., Mu Y., Winston L.G., Lohnston H., Olson D., Farley M.M., et al. Trends in U.S. burden of *Clostridioides difficile* infection and outcomes. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1320–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1910215
- Centers for Disease Control and Prevention. 2018 Annual report for the emerging infections program for *Clostridioides difficile* infection. Atlanta, GA: CDC; 2020.
- 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
- Czepiel J., Biesiada G., Drózd M., Gdula-Argasińska J., Żurańska J., Marchewka J., et al. The presence of IL-8+781 T/C polymorphism is associated with the parameters of severe *Clostridium difficile* infection. *Microb Pathog*. 2018;114:281–5. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.11.066
- 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

24. Johnson S., Lavergne V., Skinner A.M., Gonzales-Luna A.J., Garey K.W., Kelly C.P., et al. 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/ciab718
25. Kukla M., Adrych K., Dobrowolska A., Mach T., Regula J., Ryzewska G. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults. *Prz Gastroenterology*. 2020;15(1):1–21. DOI: 10.5114/pg.2020.93629
26. Guh A.Y., Kutty P.K. *Clostridioides difficile* infection. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):ITC49–ITC64. DOI: 10.7326/AITC201810020
27. Kelly C.R., Fischer M., Allegretti J.R., LaPlante K., Stewart D.B., Limketkai B.N., et al. ACG clinical guidelines: Prevention, diagnosis, and treatment of *Clostridioides difficile* infections. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(6):1124–47. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001278
28. Mamieva Z., Poluektova E., Svistushkin V., Sobolev V., Shifrin O., Guarter F., et al. Antibiotics, gut microbiota, and irritable bowel syndrome: What are the relations? *World J Gastroenterol*. 2022;28(12):1204–19. DOI: 10.3748/wjg.v28.i12.1204
29. Kampouri E., Croxatto A., Prod'hom G., Guery B. *Clostridioides difficile* infection, still a long way to go. *J Clin Med*. 2021;10(3):389. DOI: 10.3390/jcm10030389
30. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Миронов А.Ю., Брико Н.И., Козлов П.С. и др. Клинические рекомендации национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциации колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике *Clostridium difficile*-ассоциированной диарей (CDI). *Колопроктология*. 2018;65(3):7–23. [Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov P.S., et al. Clinical recommendations of the national association of specialists for the healthcare-related infections control and the Russian Association of Coloproctology on diagnosis, treatment and prophylaxis of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI). *Koloproktologia*. 2018;65(3):7–23 (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23
31. Carroll K.C., Mizusawa M. Laboratory tests for the diagnosis of *Clostridium difficile*. *Clin Colon Rectal Surg*. 2020;33(2):73–81. DOI: 10.1055/s-0039-3400476
32. 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
33. Bass S.N., Lam S.W., Bauer S.R., Neuner E.A. Comparison of oral vancomycin capsule and solution for treatment of initial episode of severe *Clostridium difficile* infection. *J Pharm Pract*. 2015;28(2):183–8. DOI: 10.1177/0897190013515925
34. Kuon C., Wannier R., Sterken D., Fang M.C., Wolf J., Prasad P.A. Are antimotility agents safe for use in *Clostridioides difficile* infections? Results from an observational study in malignant hematology patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4(6):792–800. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.06.005
35. Johnson S., Louie T.J., Gerding D.N., Cornely O.A., Chasan-Taber S., Fitts D., et al.; Polymer Alternative for CDI Treatment (PACT) investigators. 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
36. Waqas M., Mohib K., Saleem A., Lnu M., Arjumand S., Khalil H.H.U.R., et al. Rifaximin therapy for patients with metronidazole-unresponsive *Clostridium difficile* infection. *Cureus*. 2022;14(4):e24140. DOI: 10.7759/cureus.24140
37. Sirbu B.D., Soriano M.M., Manzo C., Lum J., Gerding D.N., Johnson S. Vancomycin taper and pulse regimen with careful follow-up for patients with recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis*. 2017;65(8):1396–9. DOI: 10.1093/cid/cix529
38. Major G., Bradshaw L., Boota N., Sprange K., Diggle M., Montgomery A., et al.; RAPID Collaboration Group. Follow-on RifAximin for the Prevention of recurrence following standard treatment of Infection with *Clostridium Difficile* (RAPID): A randomised placebo controlled trial. *Gut*. 2019;68(7):1224–31. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316794
39. Garey K.W., Ghantaji S.S., Shah D.N., Habib M., Aroora V., Jiang Z.D., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the ability of rifaximin to prevent recurrent diarrhoea in patients with *Clostridium difficile* infection. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(12):2850–5. DOI: 10.1093/jac/ckr377
40. Ng Qin X., Loke W., Foo N.X., Yin M., Yeo W.S., Soh A.Y.S. A systematic review of the use of rifaximin for *Clostridium difficile* infections. *Anaerobe*. 2019;55:35–9. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.10.011
41. Neal M.D., Alverdy J.C., Hall D.E., Simmons R.L., Zuckerbraun B.S. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: An alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated *Clostridium difficile* associated disease. *Ann Surg*. 2011;254(3):423–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31822ade48
42. Juo Y.Y., Sanaiha Y., Jabaji Z., Benharash P. Trends in diverting loop ileostomy vs total abdominal colectomy as surgical management for *Clostridium difficile* colitis. *JAMA Surg*. 2019;154(10):899–906. DOI: 10.1001/jamasurg.2019.2141
43. 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(1):S23–31. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.08.011
44. Brandt L.J., Aroniadis O.C., Mellow M., Kanatzar A., Kelly C., Park T., et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1079–87. DOI: 10.1038/ajg.2012.60
45. 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
46. Hvas C.L., Dahl Jørgensen S.M., 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.019
47. Peng Z., Ling L., Stratton C.W., Li C., Polage C.R., Wu B., et al. Advances in the diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infections. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):15. DOI: 10.1038/s41426-017-0019-4
48. Baur D., Gladstone B.P., Burkert F., Carrara E., Foschi F., Dobebe S., et al. Effect of antibiotic stewardship on the incidence of infection and colonisation with antibiotic-resistant bacteria and *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(9):990–1001. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30325-0
49. Moore S.C. *Clostridium difficile*: More challenging than ever. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2018;30(1):41–53. DOI: 10.1016/j.cnc.2017.10.004
50. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков,

- синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. [Ivashkin V.T., Mayev 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. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91 (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91
51. Lau C.S., 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
 52. 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. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003
 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., et al. 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. Kazmierczak-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;77(9):1987–96. DOI: 10.1007/s00284-020-02053-9
 58. Goldenberg J.Z., Yap C., Lytvyn L., Lo C.K., Beardsley J., Mertz D., et al. 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
 59. Wombwell E., Patterson M.E., Bransteitter B., Gilen L.R. The effect of Saccharomyces boulardii primary prevention on risk of hospital-onset Clostridioides difficile infection in hospitalized patients administered antibiotics frequently associated with C. difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2512–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa808
 60. Maraolo A.E., Mazzitelli M., Zappulo E., Scotto R., Granata G., Andini R., et al. Oral vancomycin prophylaxis for primary and secondary prevention of Clostridioides difficile infection in patients treated with systemic antibiotic therapy: A systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2022;11(2):183. DOI: 10.3390/antibiotics11020183
 61. Tariq R., Laguio-Vila M., Waqas Tahir M., Orenstein R., Pardi D.S., Khanna S. Efficacy of oral vancomycin prophylaxis for prevention of Clostridioides difficile infection: A systematic review and meta-analysis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284821994046. DOI: 10.1177/1756284821994046
 62. Kaki R., Brooks A., Main C., Jayaratne P., Mertz D. Does extending Clostridium difficile treatment in patients who are receiving concomitant antibiotics reduce the rate of recurrence? *Internet J Infect Dis*. 2016;15(1):1–5. DOI: 10.5580/IJID.37585
 63. Van Hise N.W., Bryant A.M., Hennessey E.K., Cranage A.J., Khoury J.A., Manian F.A. 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
 64. Carignan A., Poulin S., Martin P., Labbe A.C., Valiquette L., Ali-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
 65. 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
 66. 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:S59–60. DOI: 10.14309/01.ajg.0000773016.43460.eb
 67. Alonso C.D., Mahoney M.V. Bezlotoxumab for the prevention of Clostridium difficile infection: A review of current evidence and safety profile. *Infect Drug Resist*. 2019;12:1–9. DOI: 10.2147/IDR.S159957
 68. Gerding D.N., Kelly C.P., Rahav G., Lee C., Dubberke E.R., Kumar P.N., et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent Clostridium difficile infection in patients at increased risk for recurrence. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):649–56. DOI: 10.1093/cid/ciy171
 69. Basu A., Prabhu V.S., Dorr M.B., Golan Y., Dubberke E.R., Cornely O.A., et al. Bezlotoxumab is associated with a reduction in cumulative inpatient-days: Analysis of the hospitalization data from the MODIFY I and II clinical trials. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):ofy218. DOI: 10.1093/ofid/ofy218
 70. Hengel R.L., Ritter T.E., Nathan R.V., Van Anglen L.J., Schroeder C.P., Dillon R.J., et al. Real-world experience of bezlotoxumab for prevention of Clostridioides difficile infection: A retrospective multicenter cohort study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(4):ofaa097. DOI: 10.1093/ofid/ofaa097

Information about the authors

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), RAS Academician, Prof., Departmental Head, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Сведения об авторах

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

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

Olga S. Lyashenko* — Gastroenterologist, Department of Gastroenterology, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Oksana M. Drapkina — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Chief External Specialist in Therapy and General Medical Practice of the Ministry of Health of Russia, Director, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine.
Contact information: drapkina@bk.ru;
101990, Moscow, Petroverigsky lane, 10, bld. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Olga P. Alexeeva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Gastroenterological Center of the Privolzhsky Research Medical University.
Contact information: al_op@mail.ru;
603126, Nizhny Novgorod, Rodionova str., 190
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University.
Contact information: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

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

Andrey Y. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Gastroenterology, Hepatology and Dietology, St. Petersburg University; Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of Russia of the Northwestern Federal District, Chairman of the St. Petersburg Scientific Society of Gastroenterologists, Hepatologists, Nutritionists.
Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199226, St. Petersburg, Korablestroitelei str., 20, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Oleg V. Goloshchapov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Pavlov University; Head of ICU No. 3, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation.
Contact information: golocht@yandex.ru;
197022, Saint Petersburg, L'va Tolstogo str. 6–8,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0736-1269>

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» (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>

Драпкина Оксана Михайловна — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, главный внештатный специалист по терапии и общемедицинской практике Минздрава России; директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: drapkina@bk.ru
101990, г. Москва, Петроверигский переулок, д. 10, стр. 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель гастроэнтерологического центра Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко.
Контактная информация: al_op@mail.ru;
603126, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеенко Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

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

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии Санкт-Петербургского государственного университета; главный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации по Северо-Западному федеральному округу; председатель общества гастроэнтерологов, гепатологов и диетологов Санкт-Петербурга.
Контактная информация: baranovsky46@mail.ru
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 20, корп. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Голощупов Олег Валерьевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова»; заведующий ОРИТ № 3 НИИ 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>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Natalia V. Zheleznova — Chief External Gastroenterologist of the Health Committee of the Kursk Region, Head of the Gastroenterological Department, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.

Contact information: navaven@mail.ru;
305007, Kursk, Sumsкая str., 45a.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8640-6510>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Irina L. Kliaritskaia — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University.

Contact information: klira3@yandex.ru;
295017, Republic of Crimea, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Natalya V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Centre for Gastroenterology, Territorial Clinical Hospital No. 2.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Prof., Head of the Department of Internal Disease Propaedeutics and Gastroenterology, A.I. Evdokimov 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>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); General Practitioner of the Consultative and Diagnostic Center No. 2 of Moscow City Health Department.

Contact information: mmmm00@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Железнова Наталья Валерьевна — главный внештатный гастроэнтеролог Комитета здравоохранения Курской области; заведующая гастроэнтерологическим отделением ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница».

Контактная информация: navaven@mail.ru
305007, г. Курск, ул. Сумская, д. 45а.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8640-6510>

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» (Сеченовский Университет); главный внештатный гастроэнтеролог Центрального федерального округа.

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>

Кляритская Ирина Львовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и ОВП (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Контактная информация: klira3@yandex.ru;
295017, Республика Крым, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9840-7885>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»; руководитель гастроэнтерологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

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

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

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

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

Маслеников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); врач общей практики ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр № 2 Департамента здравоохранения г. Москва».

Контактная информация: mmmm00@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Roman G. Myazin — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Internal Medicine, Volgograd State Medical University.
Contact information: naclo@mail.ru;
400131, Volgograd, Pavshih Bortsov sq., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2375-517X>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof. at the Department of Surgery, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine; Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Marina V. Perekalina — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterological Department, Stavropol Regional Clinical Hospital; Chief External Gastroenterologist of the Stavropol Territory.
Contact information: marina-perekalina@yandex.ru;
355002, Stavropol, Lermontov str., 208.

Nikita A. Pisarenko — Endoscopist, Gastroenterologist, A.S. Lukashovsky Kamchatka Regional Hospital.
Contact information: nikitapisarenko1994@gmail.com;
683003, Kamchatka, Petropavlovsk-Kamchatsky, Leningradskaya str., 112.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2796-1942>

Anastasia V. Povtoreyko — Chief Pulmonologist of the Pskov Region; Chief Physician, Pskov Regional Infectious Diseases Hospital.
Contact information: povtoreiko07@gmail.com;
180016, Pskov, Mayora Dostavalova str., 14.

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Lada A. Sekretareva — Chief Gastroenterologist of the Republic of Mari El; Head of the Gastroenterology Department, Medical Sanitary Unit No. 1.
Contact information: lada6sla@yandex.ru;
424037, Republic of Mari El, Yoshkar-Ola, Vodoprovodnaya str., 83B.

Alexander V. Tkachev — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Internal Diseases Propaedeutics, Rostov State Medical University.
Contact information: tkachev@aaanet.ru;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

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

Павлов Павел Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского Университета; заведующий отделением диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Перекалина Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУСК «Ставропольская клиническая больница»; главный внештатный гастроэнтеролог Ставропольского края.
Контактная информация: marina-perekalina@yandex.ru;
355002, г. Ставрополь, ул. Лермонтова, д. 208.

Писаренко Никита Александрович — врач-эндоскопист, гастроэнтеролог ГБУЗ «Камчатская краевая больница им. А.С. Лукашевского».
Контактная информация: nikitapisarenko1994@gmail.com;
683003, Камчатский край, г. Петропавловск-Камчатский, ул. Ленинградская, д. 112.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2796-1942>

Повторейко Анастасия Викторовна — главный пульмонолог Псковской области; главный врач ГБУЗ ПО «Псковская областная инфекционная больница».
Контактная информация: povtoreiko07@gmail.com;
180016, г. Псков, ул. Майора Доставалова, д. 14.

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

Секретарева Лада Анатольевна — главный гастроэнтеролог Республики Марий Эл, заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУ РМЭ «Медсанчасть № 1», г. Йошкар-Ола.
Контактная информация: lada6sla@yandex.ru;
424037, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. Водопроводная, д. 83-б.

Ткачев Александр Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tkachev@aaanet.ru;
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5554-7084>

Yuliya M. Troshkina — Chief External Gastroenterologist of the Tula Region; Head of the Gastroenterology Department, Tula Regional Clinical Hospital.
Contact information: u.troshkina71@gmail.com;
300053, Tula, Yablochkova str., 1a.

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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 Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Svetlana G. Filatova — Chief External Gastroenterologist of the Tambov Region, Head of the Gastroenterology Department, V.D. Babenko Tambov Regional Clinical Hospital.
Contact information: sg.filatova@ya.ru;
392023, Tambov, Moskovskaya str., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6830-6472>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Chief Gastroenterologist of the Siberian Federal District.
Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. 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>

Трошкина Юлия Михайловна — главный внештатный гастроэнтеролог Тульской области; заведующая гастроэнтерологическим отделением ГУЗ ТО «Тульская областная клиническая больница».
Контактная информация: u.troshkina71@gmail.com;
300053, г. Тула, ул. Яблочкова, д. 1а.

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5506-5555>

Филатова Светлана Григорьевна — главный внештатный гастроэнтеролог Тамбовской области; заведующая гастроэнтерологическим отделением ГБУЗ «Тамбовская областная клиническая больница им. В.Д. Бабенко».
Контактная информация: sg.filatova@ya.ru;
392023, г. Тамбов, ул. Московская, д. 29.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-6830-6472>

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

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; 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» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Submitted: 12.03.2023 Accepted: 01.06.2023 Published: 30.06.2023
Поступила: 12.03.2023 Принята: 01.06.2023 Опубликована: 30.06.2023