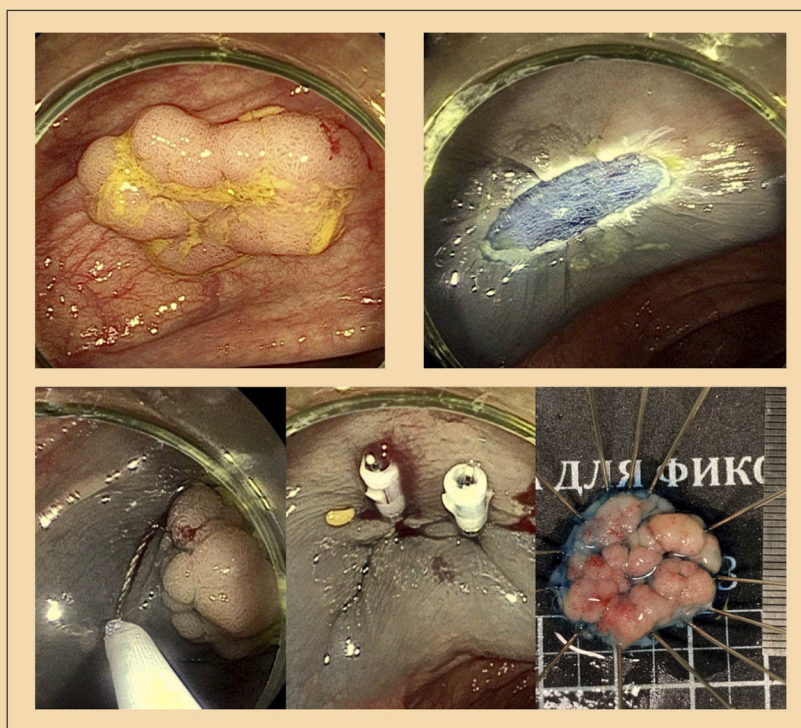




Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Удаление эпителиального новообразования толстой кишки методом эндоскопической мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое. Пояснения см. на С. 14–23

Colonic flat epithelial neoplasm removed by endoscopic mucosectomy with submucosal dissection. See pp. 14–23

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 4 • 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: 30.08.2023

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

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

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

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

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

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

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

Касаца Джованни — доцент, Университет Милана, Милан, Италия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Founded in 1993

ISSN: 1382-4376 (Print)

ISSN: 2658-6673 (Online)

The official publication of the
Russian Gastroenterological
Association

www.gastro.ru

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

Publisher: «Gastro» LLC

127282, Moscow, PO box 84
(for correspondence)

Frequency: Bi-monthly

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

Prefix DOI: 10.22416/1382-4376

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

Editorial office;

editorial@gastro-j.ru

127282, Moscow,

Studeniy passage, 4-2-37

127282, Moscow, PO box 84

(for correspondence)

+79031926919

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

Open access

Journal is included in DOAJ

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

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

Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2023

Signed to print: 30.08.2023

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. Simanentkov — 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

- Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В., Ливзан М.А., Хлынов И.Б., Алексеев С.А., Сиволоп Ю.П., Тонких Ю.Л., Васютин А.В.*
Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов7

Оригинальные исследования

- Федоренко А.А., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Тертычный А.С.*
Непосредственные результаты удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки методами эндоскопической петлевой электрорезекции слизистой оболочки и мукоэктомии с диссекцией в подслизистом слое: сравнительная оценка14
- Мироджов Г.К., Пулатова С.Д.*
Цитокины при циррозе печени
(их значение в оценке активности и декомпенсации)24
- Петкау В.В., Цаур Г.А., Бессонова Е.Н., Каримова А.А.*
Исследование полиморфизма гена *PNPLA3* I148M у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком30
- Успенский Ю.П., Сарана А.М., Мелентьева Л.Н., Язенок А.В., Петров С.В., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Шотик А.В., Сегаль А.М., Горбачева Т.В., Плотникова С.Д., Дронов К.В.*
Первый региональный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на базе региональной информационной системы здравоохранения Санкт-Петербурга: принципы функционирования, результаты апробации, план развития38
- Стручков В.Ю., Берелавичус С.В., Ахтанин Е.А., Горин Д.С., Бурмистров А.И., Двухжилов М.В., Гоев А.А., Марков П.В., Кригер А.Г.*
Двухэтапное лечение тонкокишечных свищей58

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Шептулин А.А.*
Современные возможности применения лактулозы в клинической практике70

Клинические наблюдения

- Долгушина А.И., Олевская Е.Р., Хихлова А.О., Саенко А.А., Белоусов С.Ю.*
Красный плоский лишай пищевода как причина дисфагии:
обзор литературы и клиническое наблюдение.76
- Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Плахов Р.В., Мурашкина М.В., Воробьева Е.А., Бердиева Д.Р., Усякий П.В., Федоров Е.Д.*
Эхинококковая обструкция — редкая причина острого панкреатита
и механической желтухи85
- Лобанова О.А., Трусова Д.С., Афонина М.А., Варенцов В.Е., Проценко Д.Д., Кретькова Н.В., Сережников Н.Б., Пешкова М.А., Жарков Н.В., Кочеткова С.Е., Степанова Ю.Ю., Штанев З.Д., Вехова К.А., Юмашева В.А., Колесникова А.О., Акан М., Чантурия М.О., Серебров Т.В., Тертычный А.С., Гуски Г., Руденко Е.Е., Демура Т.А., Коган Е.А.*
Клинико-морфологический случай сочетания медуллярной карциномы тощей кишки и интестинальной лимфангиэктазии с синдромом мальабсорбции92

Contents

Reviews

- Vladislav V. Tsukanov, Marina F. Osipenko, Ekaterina V. Beloborodova, Maria A. Livzan, Igor B. Khlynov, Sergei A. Alekseenko, Yury P. Sivolap, Julia L. Tonkikh, Alexander V. Vasyutin*
Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion.7

Original articles

- Aleksandr A. Fedorenko, Pavel V. Pavlov, Andrey P. Kiryukhin, Alexander S. Tertychnyy*
Immediate Results of Colonic Flat Epithelial Neoplasms Removal Using Diathermic Snare Endoscopic Mucosal Resection and Mucosectomy Combined with Dissection in the Submucosal Layer: Comparative Assessment.14
- Giesiddin K. Mirodzhov, Saodat D. Pulatova*
Cytokines in Liver Cirrhosis
(Their Importance in Assessing Activity and Decompensation)24
- Vladislav V. Petkau, Grigory A. Tsaur, Elena N. Bessonova, Alisa A. Karimova*
Research of PNPLA3 I148M Gene Polymorphism in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, with Liver Cirrhosis and with Hepatocellular Carcinoma30
- Yury P. Uspemskiy, Andrei M. Sarana, Lyudmila N. Melentyeva, Arkady V. Yazenok, Sergey V. Petrov, Yulia A. Fominykh, Sergei V. Ivanov, Angelika V. Shotik, Anastasia M. Segal, Tamara V. Gorbacheva, Svetlana D. Plotnikova, Konstantin V. Dronov*
The First Saint Petersburg Regional Inflammatory Bowel Diseases Registry on the Basis of the Regional Health Information System:
Principles of Functioning, Testing Results, Plan of Development38
- Vladimir Yu. Struchkov, Stanislav V. Berelavichus, Evgeniy A. Ahtanin, David S. Gorin, Alexander I. Burmistrov, Mikhail V. Dvukhzhilov, Alexander A. Goev, Pavel V. Markov, Andrey G. Kriger*
Two-Stage Treatment of Enterocutaneous Fistulas58

National college of gastroenterology, hepatology

- Arkadiy A. Sheptulin*
Modern Possibilities of Using Lactulose in Clinical Practice70

Clinical cases

- Anastasia I. Dolgushina, Elena R. Olevskaya, Alina O. Khikhlova, Anna A. Saenko, Stanislav U. Belousov*
Esophageal Lichen Planus as a Cause of Dysphagia:
Literature Review and Clinical Observation76
- Stanislav A. Budzinsky, Sergei G. Shapovaliants, Roman V. Plakhov, Margarita V. Murashkina, Elizaveta A. Vorobieva, Dinara R. Berdieva, Pavel V. Usyakiy, Evgeniy D. Fedorov*
Echinococcal Cyst Blockade — the Rare Cause
of Acute Pancreatitis and Obstructive Jaundice85
- Olga A. Lobanova, Daria S. Trusova, Maria A. Afonina, Vyacheslav E. Varentsov, Dmitriy D. Protsenko, Natalia V. Kretova, Natalia B. Serezhnikova, Maria A. Peshkova, Nikolay V. Zharkov, Svetlana E. Kochetkova, Yulia Yu. Stepanova, Zakhar D. Shtanov, Ksenia A. Vekhova, Valentina A. Yumasheva, Anastasia O. Kolesnikova, Mikhail Akan, Mamuka O. Chanturiya, Tikhon V. Serebrov, Alexander S. Tertychnyy, Hans Guski, Ekaterina E. Rudenko, Tatiana A. Demura, Evgeniya A. Kogan*
A Case of Medullary Carcinoma of the Jejunum Combined with the Intestinal Lymphangiectasia Accompanied by the Malabsorption Syndrome92



Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов

В.В. Цуканов^{1,*}, М.Ф. Осипенко², Е.В. Белобородова³, М.А. Ливзан⁴, И.Б. Хлынов⁵, С.А. Алексеенко⁶, Ю.П. Сиволап⁷, Ю.Л. Тонких¹, А.В. Васютин¹

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр»» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

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

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁷ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Цель: изложить результаты экспертного обсуждения современных аспектов клинических проявлений, патогенеза и лечения алкогольной болезни печени (АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. АБП и НАЖБП характеризуются высокой распространенностью и оказывают значительное влияние на здоровье населения. Для диагностики патологии печени большое значение имеют определение стадии фиброза и тяжести обострения заболевания. В лечении АБП рекомендуется достижение абстиненции, правильное питание, назначение витаминов группы В, препаратов с цитопротективной активностью. При тяжелом гепатите возможно назначение кортикостероидов. В терапии НАЖБП эффективны модификация диеты и образа жизни, снижение веса, применение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину, витамина Е, статинов (при наличии гиперлипидемии) и препаратов с метаболической активностью.

В настоящее время активно высказывается точка зрения о синергизме действия алкоголя и метаболического синдрома на развитие фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Современный международный консенсус рекомендует изменить номенклатуру НАЖБП и АБП и предлагает термины «метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени» и «метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени».

Заключение. Близость клинических проявлений и патогенеза АБП и НАЖБП обосновывает внимание к препаратам с метаболической активностью, которые рекомендуются Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени для терапии этих заболеваний. Эксперты поддерживают предложение количественно оценивать потребление алкоголя у пациентов с НАЖБП для изменения при необходимости тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкоголь, клиника, патогенез, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В., Ливзан М.А., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Сиволап Ю.П., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>

Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion

Vladislav V. Tsukanov^{1,*}, Marina F. Osipenko², Ekaterina V. Beloborodova³, Maria A. Livzan⁴, Igor B. Khlynov⁵, Sergei A. Alekseenko⁶, Yuri P. Sivolap⁷, Julia L. Tonkikh¹, Alexander V. Vasyutin¹

¹ Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Science", Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁴ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

⁵ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

⁶ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁷ RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aim: to present the results of an expert discussion of modern aspects of the clinical manifestations, pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key points. ALD and NAFLD are characterized by high prevalence and have a significant impact on public health. For the diagnosis of liver pathology, it is important to determine the stage of fibrosis and the severity of the exacerbation of the disease. In the treatment of ALD, it is recommended to achieve abstinence, proper nutrition, the appointment of B vitamins, drugs with cytoprotective activity. In severe hepatitis, corticosteroids may be prescribed. In the treatment of NAFLD, diet and lifestyle modification, weight loss, the use of insulin sensitizers, vitamin E, statins (in the presence of hyperlipidemia) and drugs with metabolic activity are effective.

Currently, a point of view is being actively expressed about the synergism of the action of alcohol and the metabolic syndrome on the development of fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The current international consensus recommends a change in the nomenclature of NAFLD and ALD and proposes the terms "metabolically associated steatotic liver disease" and "metabolically associated alcoholic liver disease".

Conclusion. The closeness of the clinical manifestations and pathogenesis of NAFLD and ALD justifies attention to drugs with metabolic activity, which are recommended by the Russian Gastroenterological Association and Russian Scientific Liver Society for the treatment of these diseases. The experts support the suggestion to quantify alcohol consumption in patients with NAFLD in order to change the management of patients, if necessary.

Keywords: alcoholic liver disease (ALD), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcohol, clinical picture, pathogenesis, treatment

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Beloborodova E.V., Livzan M.A., Khlynov I.B., Alekseenko S.A., Sivolap Yu.P., Tonkikh J.L., Vasyutin A.V. Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>

В рамках форума «АБП и НАЖБП: две стороны одной медали», который состоялся 20 мая 2023 г., ведущие эксперты Урала, Сибири, Дальнего Востока и Москвы обсудили различные аспекты алкогольной болезни печени (АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с целью оптимизации диагностической и лечебной тактики данной категории пациентов. В настоящей публикации представлен краткий обзор состоявшейся дискуссии.

Во вступлении модератор форума, доктор медицинских наук, профессор В.В. Цуканов привел определение НАЖБП, которое дал в 1980 г. J. Ludwig: «Неалкогольный стеатогепатит — это плохо изученное и не имеющее названия заболевание, которое гистологически имитирует алкогольную болезнь печени (АБП) и также может прогрессировать в фиброз» [1]. В 1980-е годы С. Lieber в серии работ подчеркнул метаболические аспекты патогенеза АБП [2]. В 2020 г. международная группа экспертов предложила термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь

печени» (МАЖБП) как более полно отвечающий сущности жировой болезни печени [3]. В последние 2–3 года метаболические аспекты АБП и НАЖБП обсуждаются на международном уровне чрезвычайно интенсивно, что обуславливает тематику состоявшегося мероприятия.

Эксперты выступили на форуме с монотематическими сообщениями. Профессор Е.В. Белобородова обратила внимание на важность для диагностики АБП правильной коммуникации с пациентом, целесообразности использования специальных опросников для идентификации употребления алкоголя. При формировании диагноза следует определить стадию фиброза печени и степень тяжести обострения гепатита при помощи специальных шкал. В лечении АБП важное значение имеют правильное питание, назначение витаминов группы В; при тяжелом гепатите возможно назначение преднизолона и антиоксидантов (адemetионин). В работе П.Е. Ткаченко и соавт. показана эффективность совместного применения преднизолона с адemetионином в дозе 1200 мг/сут. в течение 2 недель

у больных АБП. Это улучшало ответ на преднизолон на 30 % ($p = 0,01$), уменьшало частоту развития гепаторенального синдрома на 20 % ($p = 0,03$) и снижало общую летальность на 10 % [4]. Хорошо известно исследование J. Mato et al. у больных с алкогольным циррозом печени. На фоне длительной терапии адеметионином (непрерывно до 2 лет по 1200 мг/сут.) отмечалось снижение смертности в группе пациентов с алкогольным циррозом в сравнении с группой плацебо в 2,5 раза ($p < 0,05$) [5].

Профессор Ю.П. Сиволап подчеркнул, что в последних европейских эпидемиологических исследованиях продемонстрировано негативное воздействие даже небольших доз алкоголя на здоровье. Очень важно для лечения АБП добиться прекращения употребления алкоголя, но это является достаточно трудной задачей. До 75 % пациентов не в состоянии воздерживаться от употребления алкоголя. Для достижения абстиненции важно уменьшать проявления коморбидной депрессии, уменьшения симптомов которой — наряду с традиционными антидепрессантами — позволяет добиться назначение адеметионина.

Член-корреспондент РАН, профессор М.А. Ливзан указала на эпидемию НАЖБП в современном мире. В настоящее время широко обсуждается термин МАЖБП. Принципиально важно определять фиброз печени у больных НАЖБП для определения прогноза и тактики лечения. Патогенез НАЖБП и АБП имеет общие черты. Нет достаточных данных о безопасности низких доз алкоголя при НАЖБП. В терапии НАЖБП рекомендуется модификация диеты и образа жизни; снижение веса; применение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину; витамина Е; статинов (при наличии гиперлипидемии) и препаратов с цитопротективной активностью.

Профессор С.А. Алексеенко привел клинический пример, разобрав данные двух пациентов. При внешне сходной клинической симптоматике у одного из больных определялись повышение трансаминаз и признаки выраженного фиброза печени. У второго пациента результаты обследования были нормальными. Это стало основанием для диагностики стеатогепатита и назначения медикаментозного лечения в первом случае и регистрации стеатоза печени с рекомендациями по коррекции диеты, образа жизни и снижению веса — во втором случае.

Профессор М.Ф. Осипенко обратила внимание на отсутствие объективных методов определения количества алкоголя, употребляемого пациентом, что нередко приводит к ошибкам в диагностике. Новые исследования [6] показывают, что более четверти всех пациентов с НАЖБП употребляют алкоголь в количестве от умеренного до избыточного. Ключевые звенья патогенеза АБП и НАЖБП имеют общие черты. Это усложняет постановку диагноза. В этой связи применение диагностического подхода МАЖБП может быть полезным.

Подходы к лечению АБП и НАЖБП базируются на стратификации риска прогрессирования патологии, которое определяет интенсивность проводимой терапии. Рационально обратить внимание на препараты, способные оптимизировать метаболические процессы, изменяющиеся при заболеваниях печени. В современных научных работах подчеркивается способность адеметионина влиять на процессы клеточного деления, васкуляризацию, пролиферацию, апоптоз, стабилизацию РНК, борьбу с продуктами ПОЛ, вопросы геномной стабильности [7]. В заключение был сделан вывод, что при обнаружении стеатоза или стеатогепатита необходимо тщательно исключать различные причины патологии и подходить к пациентам с позиций коморбидности, предполагая возможность влияния алкоголя в качестве основного или дополнительного фактора, сочетанного с метаболическими расстройствами.

Доктор медицинских наук И.Б. Хлынов дал краткий обзор клинических рекомендаций по ведению больных с НАЖБП или АБП и отметил, что общие подходы заключаются в коррекции метаболических нарушений, для чего используются адеметионин, урсодезоксихолевая кислота и эссенциальные фосфолипиды. Доказана роль адеметионина в метаболизме мембран, липидов, нейротрансмиттеров, в регулировании транссульфурирования и образовании глутатиона — регулятора свободнорадикального окисления [8]. Известно, что чем более выражен фиброз печени, тем меньше содержание адеметионина в организме. В этой связи при любой патологии печени, сопровождающейся фиброзом, нужна заместительная терапия [9]. В клинических исследованиях показана эффективность адеметионина в дозах 800 или 1200 мг в сутки в течение 4 месяцев у больных НАЖБП [10].

В ходе дискуссии, которая продолжалась не только 20 мая, но и после завершения форума в онлайн-режиме, эксперты обратили внимание и обсудили следующие публикации. Z. Younossi et al. опубликовали в 2019 г. работу, в которой авторы наблюдали 4264 человека со стеатозом печени в течение 20 лет. 46 % пациентов имели метаболический синдром. Злоупотребление алкоголем определялось по дозе больше 3 дринок в день (1 дринок равен 10 г алкоголя). В конце наблюдения было установлено, что смертность была отчетливо более высокой среди лиц, злоупотреблявших алкоголем (32,2 %), в сравнении с пациентами с незначительным употреблением алкоголя (22,2 %; $p = 0,003$). Злоупотребление алкоголем и метаболический синдром были независимыми факторами риска смертельных исходов [11].

В январском номере «Journal of Hepatology» в 2023 г. F. Aberg et al. [12] проанализировали современные данные по проблеме значения употребления алкоголя и метаболического синдрома для развития заболеваний печени. Авторы обратили внимание, что стеатоз печени развивается

у большинства пациентов при употреблении более 60 г этанола в сутки в течение периода более двух недель [13]. Вместе с тем риск цирроза печени возрастает при систематическом употреблении относительно небольших доз алкоголя. Метаанализ данных 2 629 272 чел. и 5505 пациентов с циррозом печени показал, что риск цирроза становится значительным при постоянном приеме одного дринка этанола в день в сравнении с абстинентами. В то же время цирроз печени или алкогольный гепатит развиваются только у 10–20 % лиц с хроническим алкоголизмом, что подчеркивает ключевую роль модификаторов эффекта алкоголя, к которым относятся женский пол, генетические факторы, курение, состояние кишечного микробиома, коморбидность и метаболические нарушения [14].

Результаты изучения влияния метаболического синдрома на патологию печени являются более гомогенными. Установлено, что метаболический синдром относится к факторам риска фиброза печени [15], гепатоцеллюлярной карциномы [16] и неблагоприятных исходов от заболеваний печени [17].

Взаимосвязь употребления алкоголя и метаболического синдрома является сложной и неоднозначной проблемой [18]. В современных работах активно высказывается точка зрения о синергизме действия алкоголя и метаболического синдрома на возникновение и прогрессирование заболеваний печени [19]. Возможные механизмы взаимодействия употребления алкоголя и метаболических нарушений вытекают из сходных гистологических проявлений АБП и НАЖБП [20], общего генетического фона (*PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*) и т.д. [21], комбинированного воздействия на митохондриальную дисфункцию, окислительного стресса [22], активации звездчатых клеток печени [23], влияния на кишечную микробиоту и проницаемость кишечника [24], воздействия на метаболизм желчных кислот [25]. В резюме авторы сделали вывод о несомненной перспективности и важности оценки взаимодействия употребления алкоголя и метаболических расстройств для оптимизации ведения больных с патологией печени [12].

Специалисты Американской ассоциации изучения заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) выпустили в майском номере журнала «Hepatology» в 2023 г. очередные клинические рекомендации по ведению больных с НАЖБП, в которых отметили, что употребление алкоголя может быть важным фактором прогрессирования патологии и должно быть количественно оценено у всех пациентов с НАЖБП. В рекомендациях зафиксировано, что употребление алкоголя в умеренных дозах повышает вероятность развития фиброза печени, особенно у лиц с ожирением или сахарным диабетом, что указывает на синергетические эффекты алкоголя и метаболических нарушений. В этой связи AASLD рекомендует лицам с фиброзом печени, равным

или больше F2, полностью отказаться от употребления алкоголя [26].

Большое значение имеет готовящийся к печати и находящийся в свободном доступе с июня 2023 г. в «Journal of Hepatology» консенсус AASLD, Европейской ассоциации изучения печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), Азиатско-Тихоокеанской ассоциации изучения печени (Asian Pacific Association for the Study of the Liver, APASL), Латиноамериканской ассоциации изучения печени (Latin American Association for the Study of the Liver, ALEN) и других научных организаций по изменению номенклатуры жировой болезни печени [27]. Одновременно консенсус будет опубликован в журналах «Hepatology» и «Annals of Hepatology». Всего в составлении консенсуса участвовали 236 человек из 56 стран.

В результате нескольких заседаний делегаты пришли к выводу, что термины «неалкогольная» (61 % голосов) и «жировая» (66 % голосов) являются стигматизирующими. С учетом того, что термин «стигматизирующий» используется в консенсусе очень активно, позволим привести его определение. «Стигма» в древности означала клеймо, которое выжигали на коже преступников или рабов. Сейчас под стигматизацией понимают формирование негативного отношения к человеку на основании каких-то его особенностей. Предполагается, что люди, испытывающие стигматизацию, подвергаются пренебрежению, что негативно влияет на их положение в обществе и здоровье. В итоге в качестве замены термину «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) был избран термин «метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени» (МАСБП; metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD). Критериями диагностики МАСБП рекомендовано считать наличие стеатоза печени и как минимум одного из пяти кардио-метаболических факторов: 1) индекс Кетле > 25; окружность талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин; 2) содержание глюкозы натощак > 5,6 ммоль/л; 3) артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.; 4) содержание триглицеридов в крови $\geq 1,7$ ммоль/л; 5) содержание холестерина липопротеидов высокой плотности в крови ≤ 1 ммоль/л. В случае наличия стеатоза печени без кардио-метаболических проявлений рекомендуется диагностировать криптогенную этиологию заболевания. Было принято решение сохранить термин «стеатогепатит», модифицировав его название в «метаболически ассоциированный стеатогепатит» (МАСГ; metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH).

Подавляющее большинство экспертов проголосовало за то, что потребление алкоголя > 30–60 г в день при НАЖБП влияет на естественное течение болезни (95 %) и меняет реакцию на терапевтические вмешательства (90 %). В этой связи было решено сохранить ограничение потребления алкоголя для диагностики МАСБП (MASLD),

а диагноз пациентов, злоупотребляющих алкоголем, формулировать как «метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени» (МААБП; MetALD) [27].

Российские эксперты в рамках форума «НАЖБП и АБП: две стороны одной медали» детально обсудили новую информацию и пришли к выводу, что взаимодействие алкоголя и метаболических факторов является сложным процессом, требующим дополнительного изучения. Несомненно, что употребление алкоголя может влиять на течение НАЖБП и потенцировать неблагоприятное течение заболевания печени. Препараты, обладающие действием на метаболические процессы, в частности адеметионин, заслуживают приоритетного применения у больных АБП (МААБП) и НАЖБП (МАСБП).

Резюме модератора форума профессора В.В. Цуканова

Проблема взаимосвязи употребления алкоголя и метаболических изменений действительно представляется весьма непростой и носит фундаментальный

характер. В этой связи есть смысл продолжить эти дискуссии и заседания экспертного совета. Создание компактной рабочей группы будет полезным для систематического изучения этого вопроса. Заслуживают внимания работы, демонстрирующие синергизм действия алкоголя и метаболического синдрома на развитие патологии печени. Идея количественно оценивать потребление алкоголя у пациентов с НАЖБП для изменения тактики ведения пациентов выглядит рациональной. Вызывает интерес предложение стратифицировать показатели пациентов со стеатозом печени для обоснования применения метаболической терапии. Близость клинических проявлений и патогенеза НАЖБП и АБП обосновывает внимание к препаратам с метаболической активностью, таких как адеметионин, рекомендованных Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА) и Российским обществом по изучению печени (РОПИП) для терапии этих заболеваний [28, 29]. Несомненно, что вероятные изменения номенклатуры НАЖБП и АБП нуждаются во внимательном рассмотрении на заседаниях РГА и РОПИП.

Литература / References

- Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434–8.
- Lieber C.S. Alcohol and the liver: 1984 update. *Hepatology.* 1984;4(6):1243–60. DOI: 10.1002/hep.1840040625
- Éslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Tkachenko P., Maevskaya M., Pavlov A., Komkova I., Pavlov C., Ivashkin V. Prednisolone plus S-adenosyl-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int.* 2016;10(6):983–7. DOI: 10.1007/s12072-016-9751-4
- Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A., et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30(6):1081–9. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3
- Staufer K., Mangal B., Trauner M. Detection of unreported alcohol consumption in fatty liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(2):e67–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.10.016
- Pascale R.M., Simile M.M., Calvisi D.F., Feo C.F., Feo F. S-adenosylmethionine: From the discovery of its inhibition of tumorigenesis to its use as a therapeutic agent. *Cells.* 2022;11(3):409. DOI: 10.3390/cells11030409
- Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol.* 2020;12(2):46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
- Murphy S.K., Yang H., Moylan C.A., Pang H., Delinger A., Abdelmalek M.F., et al. Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145(5):1076–87. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.047
- Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2010;9(1):3–10. [Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V. Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2010;9(1):3–10. (In Russ.)].
- Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., Yilmaz Y., Duseja A., Eguchi Y., et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1625–33. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.033
- Åberg F., Byrne C.D., Pirola C.J., Männistö V., Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(1):191–206. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.030
- Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2020;71(1):306–33. DOI: 10.1002/hep.30866
- Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M., Chrystoja B.R., Cruz M., Lee R., et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(10):1574–86. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000340
- Long M.T., Zhang X., Xu H., Liu C.T., Corey K.E., Chung R.T., et al. Hepatic fibrosis associates with multiple cardiometabolic disease risk factors: The Framingham Heart Study. *Hepatology.* 2021;73(2):548–59. DOI: 10.1002/hep.31608
- Welzel T.M., Graubard B.I., Zeuzem S., El-Serag H.B., Davila J.A., McGlynn K.A. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-Medicare database. *Hepatology.* 2011;54(2):463–71. DOI: 10.1002/hep.24397
- Ren H., Wang J., Gao Y., Yang F., Huang W. Metabolic syndrome and liver-related events: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):40. DOI: 10.1186/s12902-019-0366-3
- Knott C., Bell S., Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1804–12. DOI: 10.2337/dc15-0710
- Åberg F., Färkkilä M., Männistö V. Interaction between alcohol use and metabolic risk factors for liver disease:

- A critical review of epidemiological studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(2):384–403. DOI: 10.1111/acer.14271
20. Boyle M., Masson S., Anstee Q.M. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;68(2):251–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.006
 21. Jamialahmadi O., Mancina R.M., Ciociola E., Tavaglione F., Luukkonen P.K., Baselli G., et al. Exome-wide association study on alanine aminotransferase identifies sequence variants in the GPAM and APOE associated with fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1634–46.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.023
 22. Li S., Tan H-Y., Wang N., Feng Y., Wang X., Feng Y. Recent insights into the role of immune cells in alcoholic liver disease. *Front Immunol.* 2019;10:1328. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01328
 23. Ramos-Tovar E., Muriel P. Molecular mechanisms that link oxidative stress, inflammation, and fibrosis in the liver. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(12):1279. DOI: 10.3390/antiox9121279
 24. Lemmer P., Manka P., Best J., Kahraman A., Kalsch J., Vilchez-Vargas R., et al. Effects of moderate alcohol consumption in non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Med.* 2022;11(3):890. DOI: 10.3390/jcm11030890
 25. Idalsoaga F., Kulkarni A.V., Mousa O.Y., Arrese M., Arab J.P. Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: Two intertwined entities. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:448. DOI: 10.3389/fmed.2020.00448
 26. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323
 27. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol.* 2023;S0168-8278(23)00418-X. (Online ahead of print). DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003
 28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(4):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical practice guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(4):104–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
 29. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволуп Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(6):20–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunikov V.D., Zharkova M.S., et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(6):20–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40

Сведения об авторах

Цуканов Владислав Владимирович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

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

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Белобородова Екатерина Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: belobekaterina@yandex.ru;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-5924>

Information about the authors

Vladislav V. Tsukanov* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department for Gastrointestinal Pathology in Adults and Children, Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science”, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

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

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Department of General Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Avenue, 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Ekaterina V. Beloborodova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy at the Department of General Medicine, Siberian State Medical University.

Contact information: belobekaterina@yandex.ru;
634050, Tomsk, Moskovsky Highway, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-5924>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

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

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;
620029, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: k_gter@mail.fesmu.ru;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Сиволоп Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Контактная информация: yura-sivolap@yandex.ru;
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: tjulia@bk.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: alexander_vasyutin@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>

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

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.
Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;
620029, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Department of General Medicine, Far-Eastern State Medical University.
Contact information: k_gter@mail.fesmu.ru;
680000, Khabarovsk, Muravyov-Amursky str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Yury P. Sivolap — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, RUDN University.
Contact information: yura-sivolap@yandex.ru;
117198, Moscow, Mikloukho-Maklaya str., 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

Julia L. Tonkikh — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department for Gastrointestinal Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science”, Separate Division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”.

Contact information: tjulia@bk.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>

Alexander V. Vasyutin — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department for Gastrointestinal Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science”, Separate Division of “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”.

Contact information: alexander_vasyutin@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>

Поступила: 30.06.2023 Принята: 01.08.2023 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 30.06.2023 Accepted: 01.08.2023 Published: 30.08.2023



Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion

Vladislav V. Tsukanov^{1,*}, Marina F. Osipenko², Ekaterina V. Beloborodova³, Maria A. Livzan⁴, Igor B. Khlynov⁵, Sergei A. Alekseenko⁶, Yury P. Sivolap⁷, Julia L. Tonkikh¹, Alexander V. Vasyutin¹

¹ Federal Research Centre "Krasnoyarsk Science Centre" of the Siberian Branch of Russian Academy of Science", Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁴ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

⁵ Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

⁶ Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁷ RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aim: to present the results of an expert discussion of modern aspects of the clinical manifestations, pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD).

Key points. ALD and NAFLD are characterized by high prevalence and have a significant impact on public health. For the diagnosis of liver pathology, it is important to determine the stage of fibrosis and the severity of the exacerbation of the disease. In the treatment of ALD, it is recommended to achieve abstinence, proper nutrition, the appointment of B vitamins, drugs with cytoprotective activity. In severe hepatitis, corticosteroids may be prescribed. In the treatment of NAFLD, diet and lifestyle modification, weight loss, the use of insulin sensitizers, vitamin E, statins (in the presence of hyperlipidemia) and drugs with metabolic activity are effective.

Currently, a point of view is being actively expressed about the synergism of the action of alcohol and the metabolic syndrome on the development of fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. The current international consensus recommends a change in the nomenclature of NAFLD and ALD and proposes the terms "metabolically associated steatotic liver disease" and "metabolically associated alcoholic liver disease".

Conclusion. The closeness of the clinical manifestations and pathogenesis of NAFLD and ALD justifies attention to drugs with metabolic activity, which are recommended by the Russian Gastroenterological Association and Russian Scientific Liver Society for the treatment of these diseases. The experts support the suggestion to quantify alcohol consumption in patients with NAFLD in order to change the management of patients, if necessary.

Keywords: alcoholic liver disease (ALD), non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), alcohol, clinical picture, pathogenesis, treatment

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Tsukanov V.V., Osipenko M.F., Beloborodova E.V., Livzan M.A., Khlynov I.B., Alekseenko S.A., Sivolap Yu.P., Tonkikh J.L., Vasyutin A.V. Practical Aspects of Clinical Manifestations, Pathogenesis and Therapy of Alcoholic Liver Disease and Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Expert Opinion. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>

Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов

В.В. Цуканов^{1,*}, М.Ф. Осипенко², Е.В. Белобородова³, М.А. Ливзан⁴, И.Б. Хлынов⁵, С.А. Алексеев⁶, Ю.П. Сиволап⁷, Ю.Л. Тонких¹, А.В. Васютин¹

¹ ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

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

³ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁷ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Цель: изложить результаты экспертного обсуждения современных аспектов клинических проявлений, патогенеза и лечения алкогольной болезни печени (АБП) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Основные положения. АБП и НАЖБП характеризуются высокой распространенностью и оказывают значительное влияние на здоровье населения. Для диагностики патологии печени большое значение имеют определение стадии фиброза и тяжести обострения заболевания. В лечении АБП рекомендуется достижение абстиненции, правильное питание, назначение витаминов группы В, препаратов с цитопротективной активностью. При тяжелом гепатите возможно назначение кортикостероидов. В терапии НАЖБП эффективны модификация диеты и образа жизни, снижение веса, применение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину, витамина Е, статинов (при наличии гиперлипидемии) и препаратов с метаболической активностью.

В настоящее время активно высказывается точка зрения о синергизме действия алкоголя и метаболического синдрома на развитие фиброза, цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. Современный международный консенсус рекомендует изменить номенклатуру НАЖБП и АБП и предлагает термины «метаболически ассоциированная стеатотическая болезнь печени» и «метаболически ассоциированная алкогольная болезнь печени».

Заключение. Близость клинических проявлений и патогенеза АБП и НАЖБП обосновывает внимание к препаратам с метаболической активностью, которые рекомендуются Российской гастроэнтерологической ассоциацией и Российским обществом по изучению печени для терапии этих заболеваний. Эксперты поддерживают предложение количественно оценивать потребление алкоголя у пациентов с НАЖБП для изменения при необходимости тактики ведения пациентов.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени (АБП), неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкоголь, клиника, патогенез, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цуканов В.В., Осипенко М.Ф., Белобородова Е.В., Ливзан М.А., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Сиволап Ю.П., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Практические аспекты клинических проявлений, патогенеза и терапии алкогольной болезни печени и неалкогольной жировой болезни печени: мнение экспертов. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):7–13. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-7-13>

As part of the forum “ALD and NAFLD: Two sides of the same coin”, which took place on May 20, 2023, leading experts from the Urals, Siberia, the Far East and Moscow discussed various aspects of alcoholic liver disease (ALD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) with the aim of optimizing diagnostic and treatment tactics for this category of patients. This publication outlines the panel discussion.

In the Introduction, the Forum moderator, Doctor of Medical Science Vladislav V. Tsukanov, cited the definition of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) given in 1980 by J. Ludwig: “non-alcoholic steatohepatitis is a poorly studied and non-specified disease which histologically simulates alcoholic liver disease (ALD) and can further progress to fibrosis” [1]. A series of works by C. Lieber in the 1980s emphasized the metabolic aspects of the ALD pathogenesis [2].

In 2020, an international expert team proposed the term “metabolically associated fatty liver disease” (MAFLD) as more comprehensively reflecting the essence of fatty liver disease [3]. In the recent 2–3 years, the metabolic aspects of ALD and NAFLD are being heavily discussed on the international level stipulating the topic of the event presented in this article.

Experts delivered monothematic reports at the Forum. Professor E.V. Beloborodova drew attention to the importance of proper patient communication for diagnosing ALD, and the feasibility of using special questionnaires to identify alcohol consumption. For the purpose of diagnosis, it is sensible to determine the stage of liver fibrosis and severity of hepatitis exacerbation using special scales. In ALD therapy, proper nutrition and prescription of B vitamins are of great importance; for severe hepatitis, prednisolone and

antioxidants (ademetionine) can be prescribed. The paper by P.E. Tkachenko et al. demonstrates the efficacy of co-administered prednisolone and ademetionine at 1200 mg/day for 2 weeks in patients with ALD. It improved treatment response by 30 % ($p = 0.01$), decreased the incidence of hepatorenal syndrome by 20 % ($p = 0.03$) and reduced total mortality by 10 % [4]. A study by J. Mato et al. in patients with alcoholic liver cirrhosis is well known. During ademetionine therapy (continuously up to 2 years, 1200 mg/day), 2.5-fold ($p < 0.05$) decreased mortality in the group of patients with alcoholic cirrhosis vs. placebo group was reported [5].

Professor Yu.P. Sivolap emphasized the recent European epidemiological studies which demonstrate adverse health effect even of low doses of alcohol. For treatment of ALD, of utmost importance is achieving alcohol abstinence. Up to 75 % of patients are unable to abstain from alcohol consumption. To achieve abstinence, it is crucial to reduce manifestations of comorbid depression, the symptoms of which, along with conventional antidepressants, can be reduced by prescribing ademetionine.

Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Professor M.A. Livzan highlighted NAFLD epidemic in the world today. At present, the term “metabolically associated fatty liver disease” (MAFLD) is widely discussed. Diagnosing liver fibrosis in patients with NAFLD is pivotal for prognosis and deciding on treatment tactics. NAFLD and ALD pathogenesis shares common features. No sufficient data on the safety of low alcohol doses in NAFLD are available. The treatment of NAFLD envisages diet and lifestyle modification, weight loss, the use of insulin sensitizers, vitamin E, statins (in hyperlipidemia) and drug products with cytoprotective activity.

Professor S.A. Alekseenko provided case studies of two patients. With outwardly similar clinical symptoms, one of the patients had elevated transaminases and signs of severe liver fibrosis. The second case study results were normal. It became the basis for diagnosing steatohepatitis and prescribing pharmacological treatment in the first case and recording hepatic steatosis with recommendations on the diet lifestyle modification and weight loss in the second case.

Professor M.F. Osipenko drew attention to the lack of objective methods for quantifying patient alcohol consumption which often results in erroneous diagnosis. New studies [6] demonstrate that of all patients with NAFLD, more than a quarter drinks moderate to excessive amounts

of alcohol. Key elements of ALD and NAFLD pathogenesis have common features. This complicates the diagnosis. In this regard, a diagnostic approach for MAFLD may be useful.

ALD and NAFLD treatment approaches are based on stratification of pathology progression risk which determines the intensity of conducted therapy. It is reasonable to pay attention to drugs that can optimize metabolic processes that change in liver diseases. Modern scientific papers emphasize ademetionine ability to influence cell division processes, vascularization, proliferation, apoptosis, RNA stabilization, neutralization of lipid peroxidation products, and genomic stability issues [7]. A conclusion was deduced that when steatosis or steatohepatitis is detected, the possible causes of the pathology should be carefully analyzed and patients should be evaluated from the comorbidity point of view, suggesting the possibility of alcohol as a major or additional factor combined with metabolic disorders.

Doctor of Medical Science I.B. Khlynov gave a brief review of Clinical Guidelines on managing patients with NAFLD or ALD and noted that general approaches include correction of metabolic disorders for which ademetionine, ursodeoxycholic acid and essential phospholipids are used. The role of ademetionine in membrane, lipid, neurotransmitters metabolism, in regulation of transsulfuration and formation of glutathione which is a free radicals oxidation regulator [8] has been proven. As is known, the more severe the liver fibrosis the lesser the ademetionine levels in the body. Herewith, any liver pathology accompanied by fibrosis requires replacement therapy [9]. Clinical studies showed efficacy of ademetionine 800 and 1200 mg/day for 4 months in patients with NAFLD [10].

During the panel discussion, which continued not only on May 20 but also online, after the end of the Forum, experts highlighted and discussed the following publications. In 2019 Z. Younossi et al. published a paper with follow-up of 4264 patients with hepatic steatosis for 20 years. In 46 % of patients metabolic dysfunction was found. Alcohol abuse was defined as more than 3 drinks per day (1 drink equals 10 g of alcohol). Mortality was established to be higher among patients with alcohol abuse (32.2 %) vs. patients who consume much alcohol (22.2 %; $p = 0.003$). Alcohol abuse and metabolic syndrome were independent lethal factors [11].

The January 2023 issue of *Journal of Hepatology*, F. Aberg et al. [12] analyzed contemporary data on the importance of alcohol

consumption and metabolic syndrome in liver diseases development. The authors noted that hepatic steatosis develops in most patients consuming more than 60 g of ethanol per day for a period of more than two weeks [13]. However, the risk of liver cirrhosis increases with systematic consumption of relatively low doses of alcohol. A meta-analysis of 2,629,272 people and 5505 patients with cirrhosis showed that the risk of cirrhosis turns significant with chronic intake of one ethanol serving per day compared with abstainers. Simultaneously, liver cirrhosis and alcoholic hepatitis occur only in 10 to 20 % of patients with chronic alcoholism, which highlights the key role of alcohol effect modifiers including female gender, genetic factors, smoking, gut microbiome condition, comorbidity and metabolic disorders [14].

The results of studying the effect of metabolic syndrome on liver pathology are more unambiguous. The metabolic syndrome has been established to belong to the risk factors of liver fibrosis [15], hepatocellular carcinoma [16] and adverse outcomes of liver disorders [17].

The relationship between alcohol consumption and metabolic syndrome is a complex and controversial issue [18]. Modern papers actively express the point of view about the synergistic effect of alcohol and metabolic syndrome on the development and progression of liver diseases [19]. Possible alcohol consumption and metabolic disorders interaction mechanisms arise from similar histological manifestations of ALD and NAFLD [20], common genetic background (*PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7*) [21], combined effect on mitochondrial dysfunction, oxidative stress [22], hepatic stellate cells activation [23], impact on gut microbiota and intestine permeability [24], effect on bile acids metabolism [25]. The authors concluded that studying the interaction between alcohol consumption and metabolic disorders is certainly promising and crucial for optimizing managing patients with liver pathology [12].

In the May 2023 issue of the *Hepatology* journal, the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) published the latest Clinical Guidelines for the NAFLD patients management noting that alcohol consumption may be crucial in disease progression and should be quantitatively assessed in all patients with NAFLD. The Guidelines state that moderate alcohol consumption increases the probability of liver fibrosis, especially in people with obesity or diabetes mellitus, indicating the synergistic effects of alcohol and metabolic disorders.

Therefore, the AASLD recommends people with F2 or higher stage liver fibrosis to abstain from alcohol [26].

The consensus of AASLD, EASL (European Association for the Study of the Liver), APASL (Asia Pacific Association for the Study of the Liver), ALEH (Latin American Association for the Study of the Liver) and other scientific institutions on changing the nomenclature of fatty liver disease being prepared for publication is essential and is freely available from June 2023 in *Journal of Hepatology* [27]. The consensus will be simultaneously published in *Hepatology* and *Annals of Hepatology* journals. In total, 236 people from 56 countries participated in composing of the consensus.

As a result, the term “metabolically associated fatty liver disease” (MAFLD) was chosen as a replacement for the term “non-alcoholic fatty liver disease” (NAFLD). It is recommended to consider the presence of hepatic steatosis and at least one of five cardio-metabolic factors as diagnostic criteria for MAFLD: 1) BMI > 25; waist circumference > 94 cm for men and > 80 cm for women; 2) fasting glucose > 5.6 mmol/L; 3) blood pressure $\geq$ 130/85 mmHg; 4) blood triglycerides $\geq$ 1.7 mmol/L; 5) blood high-density lipoprotein cholesterol $\leq$ 1 mmol/L. In hepatic steatosis without cardio-metabolic manifestations, it is recommended to evaluate the detection of changes as cryptogenic. The decision was made to retain the term steatohepatitis, modifying it to “metabolically associated steatohepatitis” (MASH).

The vast majority of experts voted that alcohol consumption > 30–60 g/day in NAFLD affects the natural course of the disease (95 %) and alters the response to therapeutic interventions (90 %). In this regard, it was decided to maintain restriction of alcohol consumption for the diagnosis of MASLD (MAFLD), and to formulate the diagnosis as “metabolically associated alcoholic liver disease” (MetALD) in patients with alcohol abuse [27].

At the “NAFLD and ALD: Two sides of the same coin” Forum, Russian experts discussed new information in detail and came to conclusion that interaction of alcohol and metabolic factors is a complex process which requires further study. Alcohol consumption can definitely influence the course of NAFLD and potentiate adverse course of liver disease. Drug products affecting metabolic processes, in particular ademetionine, are a matter of priority in patients with ALD (MAALD) and NAFLD (MAFLD).

Summary of the forum moderator Professor V.V. Tsukanov

The issue of correlation between alcohol consumption and metabolic changes indeed seems to be quite complex and of a fundamental nature. Therefore, it is reasonable to continue discussions and Expert Board meetings. Establishing a compact working group will be useful for systematic study of this issue. Works demonstrating the synergistic effect of alcohol and metabolic syndrome on the development of liver pathology are especially noteworthy. The idea to quantitatively assess alcohol consumption in NAFLD patients to alter patients' management tactics appears to be

reasonable. The proposal to stratify the indicators of patients with hepatic steatosis to justify the use of metabolic therapy provokes interest. The similarity of the clinical manifestations and pathogenesis of NAFLD and ALD justifies attention to drug products with metabolic activity such as ademetionine recommended by the Russian Gastroenterological Association and Russian Scientific Liver Society for the treatment of these diseases [28, 29]. Undoubtedly, possible changes in the nomenclature of NAFLD and ALD require careful consideration at meetings of the Russian Gastroenterological Association and Russian Scientific Liver Society.

References / Литература

- Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980;55(7):434–8.
- Lieber C.S. Alcohol and the liver: 1984 update. *Hepatology.* 1984;4(6):1243–60. DOI: 10.1002/hep.1840040625
- Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., Romero-Gomez M., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020;73(1):202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Tkachenko P., Maevskaya M., Pavlov A., Komkova I., Pavlov C., Ivashkin V. Prednisolone plus S-adenosyl-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int.* 2016;10(6):983–7. DOI: 10.1007/s12072-016-9751-4
- Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., Caballeria L., Coll S., Caballero A., et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol.* 1999;30(6):1081–9. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3
- Stauf K., Mangal B., Trauner M. Detection of unreported alcohol consumption in fatty liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(2):e67–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.10.016
- Pascale R.M., Simile M.M., Calvisi D.F., Feo C.F., Feo F. S-adenosylmethionine: From the discovery of its inhibition of tumorigenesis to its use as a therapeutic agent. *Cells.* 2022;11(3):409. DOI: 10.3390/cells11030409
- Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World J Hepatol.* 2020;12(2):46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
- Murphy S.K., Yang H., Moylan C.A., Pang H., Delinger A., Abdelmalek M.F., et al. Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2013;145(5):1076–87. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.047
- Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010;9(1):3–10. [Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V. Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2010;9(1):3–10. (In Russ.)].
- Younossi Z.M., Stepanova M., Ong J., Yilmaz Y., Duseja A., Eguchi Y., et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(8):1625–33. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.033
- Åberg F., Byrne C.D., Pirola C.J., Männistö V., Sookoian S. Alcohol consumption and metabolic syndrome: Clinical and epidemiological impact on liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(1):191–206. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.08.030
- Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucsey M.R. Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2020;71(1):306–33. DOI: 10.1002/hep.30866
- Roerecke M., Vafaei A., Hasan O.S.M., Chrystoja B.R., Cruz M., Lee R., et al. Alcohol consumption and risk of liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(10):1574–86. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000340
- Long M.T., Zhang X., Xu H., Liu C.T., Corey K.E., Chung R.T., et al. Hepatic fibrosis associates with multiple cardiometabolic disease risk factors: The Framingham Heart Study. *Hepatology.* 2021;73(2):548–59. DOI: 10.1002/hep.31608
- Welzel T.M., Graubard B.I., Zeuzem S., El-Serag H.B., Davila J.A., McGlynn K.A. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: A study in the SEER-Medicare database. *Hepatology.* 2011;54(2):463–71. DOI: 10.1002/hep.24397
- Ren H., Wang J., Gao Y., Yang F., Huang W. Metabolic syndrome and liver-related events: A systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):40. DOI: 10.1186/s12902-019-0366-3
- Knott C., Bell S., Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1804–12. DOI: 10.2337/dc15-0710
- Åberg F., Färkkilä M., Männistö V. Interaction between alcohol use and metabolic risk factors for liver disease: A critical review of epidemiological studies. *Alcohol Clin Exp Res.* 2020;44(2):384–403. DOI: 10.1111/acer.14271
- Boyle M., Masson S., Anstee Q.M. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol.* 2018;68(2):251–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.006
- Jamialahmadi O., Mancina R.M., Ciociola E., Tavaglione F., Luukkainen P.K., Baselli G., et al. Exome-wide association study on alanine aminotransferase identifies sequence variants in the GPAM and APOE associated with fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2021;160(5):1634–46.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.12.023
- Li S., Tan H.-Y., Wang N., Feng Y., Wang X., Feng Y. Recent insights into the role of immune cells in alcoholic liver disease. *Front Immunol.* 2019;10:1328. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01328
- Ramos-Tovar E., Muriel P. Molecular mechanisms that link oxidative stress, inflammation, and fibrosis in the liv-

- er. *Antioxidants* (Basel). 2020;9(12):1279. DOI: 10.3390/antiox9121279
24. Lemmer P., Manka P., Best J., Kahraman A., Kalsch J., Vilchez-Vargas R., et al. Effects of moderate alcohol consumption in non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Med*. 2022;11(3):890. DOI: 10.3390/jcm11030890
 25. Idalsoaga F., Kulkarni A.V., Mousa O.Y., Arrese M., Arab J.P. Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: Two intertwined entities. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:448. DOI: 10.3389/fmed.2020.00448
 26. Rinella M.E., Neuschwander-Tetri B.A., Siddiqui M.S., Abdelmalek M.F., Caldwell S., Barb D., et al. AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2023;77(5):1797–835. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000323
 27. Rinella M.E., Lazarus J.V., Ratziu V., Francque S.M., Sanyal A.J., Kanwal F., et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023:S0168-8278(23)00418-X. (Online ahead of print). DOI: 10.1016/j.jhep.2023.06.003
 28. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical practice guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
 29. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволоп Ю.П., Луников В.Д., Жаркова М.С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Sivolap Yu.P., Lunikov V.D., Zharkova M.S., et al. Management of adult patients with alcoholic liver disease: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40

Information about the authors

Vladislav V. Tsukanov* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department for Gastrointestinal Pathology in Adults and Children, Federal Research Centre “Krasnoyarsk Science Centre” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science”, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North.

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

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases at the Department of General Medicine, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny Avenue, 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Ekaterina V. Beloborodova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Therapy at the Department of General Medicine, Siberian State Medical University.

Contact information: belobekaterina@yandex.ru;
634050, Tomsk, Moskovsky Highway, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-5924>

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Correspondent Member of RAS, Head of Faculty Therapy and Gastroenterology Department, Rector, Omsk State Medical University.

Contact information: mlivzan@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

Сведения об авторах

Цуканов Владислав Владимирович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

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

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Белобородова Екатерина Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: belobekaterina@yandex.ru;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8776-5924>

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

Контактная информация: mlivzan@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6581-7017>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Igor B. Khlynov — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Faculty Therapy and Geriatrics, Ural State Medical University.

Contact information: hlinov.doc@yandex.ru;

620029, Ekaterinburg, Repina str., 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Department of General Medicine, Far-Eastern State Medical University.

Contact information: k_gter@mail.fesmu.ru;

680000, Khabarovsk, Muravyov-Amursky str., 35.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Yury P. Sivolap — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology, RUDN University.

Contact information: yura-sivolap@yandex.ru;

117198, Moscow, Mikloukho-Maklaya str., 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

Julia L. Tonkikh — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Department for Gastrointestinal Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Separate Division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”.

Contact information: tjulia@bk.ru;

660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>

Alexander V. Vasyutin — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Clinical Department for Gastrointestinal Pathology in Adults and Children, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center” of the Siberian Branch of Russian Academy of Science, Separate Division of “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”.

Contact information: alexander_vasyutin@mail.ru;

660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>

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

Контактная информация: hlinov.doc@yandex.ru;

620029, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0944-9811>

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: k_gter@mail.fesmu.ru;

680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Сиволоп Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Контактная информация: yura-sivolap@yandex.ru;

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4494-149X>

Тонких Юлия Леонгардовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: tjulia@bk.ru;

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>

Васютин Александр Викторович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера».

Контактная информация: alexander_vasyutin@mail.ru;

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-г.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>

Submitted: 30.06.2023 Accepted: 01.08.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 30.06.2023 Принята: 01.08.2023 Опубликовано: 30.08.2023



Непосредственные результаты удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки методами эндоскопической петлевой электрорезекции слизистой оболочки и мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое: сравнительная оценка

А.А. Федоренко*, П.В. Павлов, А.П. Кирюхин, А.С. Тertychnyy

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

Цель исследования: провести сравнительную оценку непосредственных результатов удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки методами эндоскопической петлевой электрорезекции слизистой оболочки (EMR) и мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое (ESD).

Материалы и методы. Проведено 96 эндоскопических операций на толстой кишке у 93 пациентов с плоскими эпителиальными новообразованиями. Пациенты были в возрасте от 39 до 88 лет, средний возраст — $64,9 \pm 10,7$ года. Размер эпителиальных новообразований варьировал от 20 до 70 мм, медиана — $37,4 \pm 14,8$ мм. В исследование были включены только пациенты с доброкачественными эпителиальными новообразованиями, поскольку пациентам с подозрением на злокачественное новообразование в толстой кишке показано вмешательство в виде ESD для исключения фрагментарного удаления и риска прогрессирования колоректального рака из-за возможных положительных краев резекции. Пациенты были распределены на две равные группы, в одной из которых выполнялось лечение методом EMR, в другой — ESD.

Результаты. Средний размер эпителиальных новообразований в группе ESD составил $41,6 \pm 15$ мм, в группе EMR — $33,1 \pm 13,5$ мм. Среднее время вмешательства при ESD — $143,6 \pm 102,9$ мин., при EMR — $52,6 \pm 34,4$ мин. В ходе вмешательства у 10 (10,4 %) пациентов в обеих группах (96 аденом) возникли перфорации толстой кишки; в группе EMR в 4 (4,1 %), в группе ESD — в 6 (6,2 %) случаях. Статистически значимых различий в развитии интраоперационных перфораций между методами не выявлено ($p = 0,7401$). Частота удаления единым блоком для ESD составила 44 из 48 операций (91,6 %), для EMR — 14 из 48 (29,1 %).

Выводы. Эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (ESD), в отличие от петлевой электрорезекции слизистой оболочки (EMR), обеспечивает более высокую частоту удаления новообразований единым блоком вне зависимости от их размера, однако характеризуется большей продолжительностью вмешательства ($p < 0,0001$). В группе ESD вдвое чаще отмечались интраоперационные кровотечения ($p = 0,0061$), развившиеся по причине технической сложности операции и обусловившие увеличение времени операции. Статистически значимых различий по частоте отсроченных осложнений между группами выявлено не было ($p = 0,9999$). Местный рецидив аденомы развился у двух пациентов (4,1 %) после pEMR, отмечены статистически значимые различия ($p < 0,0006$).

Ключевые слова: толстая кишка, колоноскопия, плоские эпителиальные новообразования, резекция слизистой оболочки, мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Федоренко А.А., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Тertychnyy А.С. Непосредственные результаты удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки методами эндоскопической петлевой электрорезекции слизистой оболочки и мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое: сравнительная оценка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):14–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-14-23>

Immediate Results of Colonic Flat Epithelial Neoplasms Removal Using Diathermic Snare Endoscopic Mucosal Resection and Mucosectomy Combined with Dissection in the Submucosal Layer: Comparative Assessment

Aleksandr A. Fedorenko*, Pavel V. Pavlov, Andrey P. Kiryukhin, Alexander S. Tertychnyy

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

Aim: to compare the immediate outcomes of removing colonic flat epithelial neoplasms by using diathermic snare endoscopic mucosal resection (EMR) and mucosectomy with endoscopic submucosal dissection (ESD).

Materials and methods. Ninety-six endoscopic procedures were conducted on the colon of 93 patients with flat epithelial neoplasms. The mean age of patients was 64.9 ± 10.7 years, with an age range of 39 to 88 years. The size range of epithelial neoplasms was 20 to 70 mm, with a median of 37.4 ± 14.8 mm. Only patients with benign epithelial neoplasms were included in the study since patients with suspected malignancy in laterally spreading tumors are indicated for ESD intervention to avoid fragmentary excision and risk of colorectal cancer progression due to possible positive resection margins. The patients were separated into two equally sized groups and treated with EMR and ESD methods.

Results. Epithelial neoplasms in the ESD group had an average size of 41.6 ± 15 mm while those in the EMR group had an average size of 33.1 ± 13.5 mm. The ESD group had an average intervention time of 143.6 ± 102.9 min, whereas the EMR group had an average intervention time of 52.6 ± 34.4 min. Both groups (96 adenomas) had a total of 10 (10.4 %) patients who experienced colonic perforations during the intervention, with 4 (4.1 %) cases observed in the EMR group and 6 (6.2 %) in the ESD group. No statistically significant differences were identified in the occurrence of perforations during the operation ($p = 0.7401$). ESD resulted in an en bloc removal rate of 44/48 (91.6 %), whereas EMR only achieved a rate of 14/48 (29.1 %).

Conclusion. Endoscopic mucosectomy with submucosal dissection (ESD), in contrast to endoscopic mucosal resection (EMR) with diathermic snare, provides a higher frequency of tumor removal en bloc, regardless of tumor size, but is characterized by a longer duration of intervention ($p < 0.0001$). In the ESD group, there were twice as many intraoperative bleedings ($p = 0.0061$) due to the longer duration and technical complexity of the procedure. There were no statistically significant differences in the incidence of late complications between the groups ($p = 0.9999$). Local recurrence of adenoma developed in two patients (4.1 %) after pEMR, statistically significant differences were noted ($p < 0.0006$).

Keywords: colon, colonoscopy, flat epithelial neoplasms, mucosal resection, dissection in the submucosal layer

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Fedorenko A.A., Pavlov P.V., Kiryukhin A.P., Tertychnyy A.S. Immediate Results of Colonic Flat Epithelial Neoplasms Removal Using Diathermic Snare Endoscopic Mucosal Resection and Mucosectomy Combined with Dissection in the Submucosal Layer: Comparative Assessment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):14–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-14-23>

Достижения современной внутрипросветной эндоскопии позволили обеспечить не только раннее выявление поверхностных эпителиальных новообразований, но и безопасное и эффективное их лечение [1, 2]. Во всем мире развитие внутрипросветных эндоскопических методов привело к уменьшению роли хирургии в лечении эпителиальных новообразований пищевода, желудка и толстой кишки при улучшении результативности за счет малого количества осложнений.

Первый и наиболее активно применяемый метод в современной внутрипросветной эндоскопии — эндоскопическая (петлевая) резекция слизистой оболочки (endoscopic mucosal resection, EMR). Второй, относительно недавно внедренный в клиническую практику ряда стационаров метод, — эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (endoscopic submucosal dissection, ESD). При этом среди специалистов не существует единого мнения о применении того или иного метода. Выбор метода удаления по-прежнему остается на усмотрение оперирующего хирурга и зависит от его личных предпочтений или технических возможностей.

EMR была разработана в 1984 г. M. Tada et al. как новый метод удаления новообразований желудочно-кишечного тракта. Его принцип заключается в отсечении диатермической петлей участка слизистой оболочки с эпителиальным

новообразованием; предварительно требуется поднять слизистую оболочку над мышечной стенкой путем введения жидкости в подслизистый слой [3]. Естественным ограничением для этого метода является размер применяемой петли (стандартные имеют диаметр 20–35 мм), а также отсутствие возможности контроля состояния тканей как в краях новообразования, так и в глубине. В связи с этим крупное новообразование невозможно удалить единым блоком, а это крайне важно для полноценного и качественного гистологического исследования и последующего прогноза лечения.

Предложенная японскими врачами N. Kakushima и M. Fujishiro в 2008 г. [4] методика удаления эпителиальных новообразований методом мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое лишена описанных недостатков, так как позволяет контролировать и горизонтальные, и вертикальные края резекции, причем размер новообразования не имеет решающего значения.

В настоящее время общепризнанным подходом к лечению доброкачественных и ранних злокачественных образований толстой кишки считается эндоскопическое удаление [5]. Однако для верного выбора способа эндоскопического вмешательства необходимо иметь представление о морфологическом строении новообразования. В отечественных руководствах описана

предварительная морфологическая верификация новообразований, выполняемая методом щипцовой биопсии, в то время как в европейских и японских рекомендациях [6, 7] все чаще предпочтение отдается так называемой «оптической биопсии», т.е. детальной визуальной оценке поверхности. В этой области необходимо дальнейшее обоснование наиболее достоверного и точного метода предоперационной оценки онкологического потенциала патологических изменений. Тактика в отношении заведомо неинвазивных образований должна быть пересмотрена в сторону отказа от предоперационной биопсии [8].

Применение современного оборудования не является гарантией качества диагностики и стадирования эпителиальных новообразований ввиду субъективности оценки эндоскопистом, поэтому и требуется удаление новообразований единым

блоком с последующим полноценным патоморфологическим исследованием, что для крупных плоских новообразований обеспечивается только применением метода ESD [9].

Целью данной работы явилась сравнительная оценка непосредственных результатов методов EMR и ESD при удалении плоских эпителиальных новообразований толстой кишки.

Материалы и методы

В Университетской клинической больнице № 2 Сеченовского Университета на базе Клиники колопроктологии и малоинвазивной хирургии в период с 01.01.2019 по 30.12.2022 г. находились на стационарном лечении 260 пациентов с 268 плоскими

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Table 1. Characteristics of the study groups

Группы Groups	Кол-во пациентов/ЭН Number of patients/ENs	Возраст, лет Age, years		Пол пациентов, абс. (%) Gender of patients, abs. (%)	
		$m \pm \delta$; <i>Me</i>	min; max	мужчины males	женщины females
Все / In total	93/96	64,9 $\pm$ 10,7; 64	39; 88	35 (36,5)	61 (63,5)
Распределение по локализации новообразований в толстой кишке Distribution by localization of neoplasms in the colon					
слепая cesum	15	70,1 $\pm$ 8,4; 70	54; 85	6 (40,0)	9 (60,0)
восходящая ободочная ascending colon	22	66,5 $\pm$ 8,7; 67	49; 88	5 (22,7)	17 (77,3)
поперечная ободочная transverse colon	24	63,6 $\pm$ 9,2; 63	49; 85	13 (54,2)	11 (45,8)
нисходящая ободочная descending colon	1	39	39	1 (100,0)	0
сигмовидная sigmoid colon	8	62,8 $\pm$ 12,2; 59	46; 80	1 (12,5)	7 (87,5)
прямая rectum	26	63,2 $\pm$ 12,6; 64	39; 83	10 (38,5)	16 (61,5)
Распределение по методу удаления новообразований Distribution by tumor removal method					
EMR	15	66,7 $\pm$ 12,7; 67	45; 85	6 (40,0)	9 (60,0)
pEMR	33	65,4 $\pm$ 10,2; 64	39; 88	12 (36,4)	21 (63,6)
ESD	48	63,9 $\pm$ 10,4; 64	39; 83	17 (35,4)	31 (64,6)
Распределение по макроскопической структуре поверхности LST Distribution over the macroscopic structure of the LST surface					
LST-G	74	64,7 $\pm$ 11,2; 65	39; 88	26 (35,1)	48 (64,9)
LST-NG	22	65,5 $\pm$ 8,9; 63	52; 85	9 (40,9)	13 (59,1)

Примечание: ЭН — эпителиальные новообразования; m — среднее значение; δ — стандартное отклонение среднего; Me — медиана; min — минимальное значение; max — максимальное значение; pEMR (piecemeal EMR) — фрагментный метод удаления; LST-G (laterally spreading tumor) — латерально стеющаяся опухоль гранулярного типа; LST-NG — латерально стеющаяся опухоль негранулярного типа.

Note: EN — epithelial neoplasms; m — average value; δ — standard deviation of the mean; Me — median; min — minimum value; max — maximum value; pEMR (piecemeal EMR) — fragment removal method; LST-G — laterally spreading tumor of granular type; LST-NG — laterally spreading nongranular tumor.

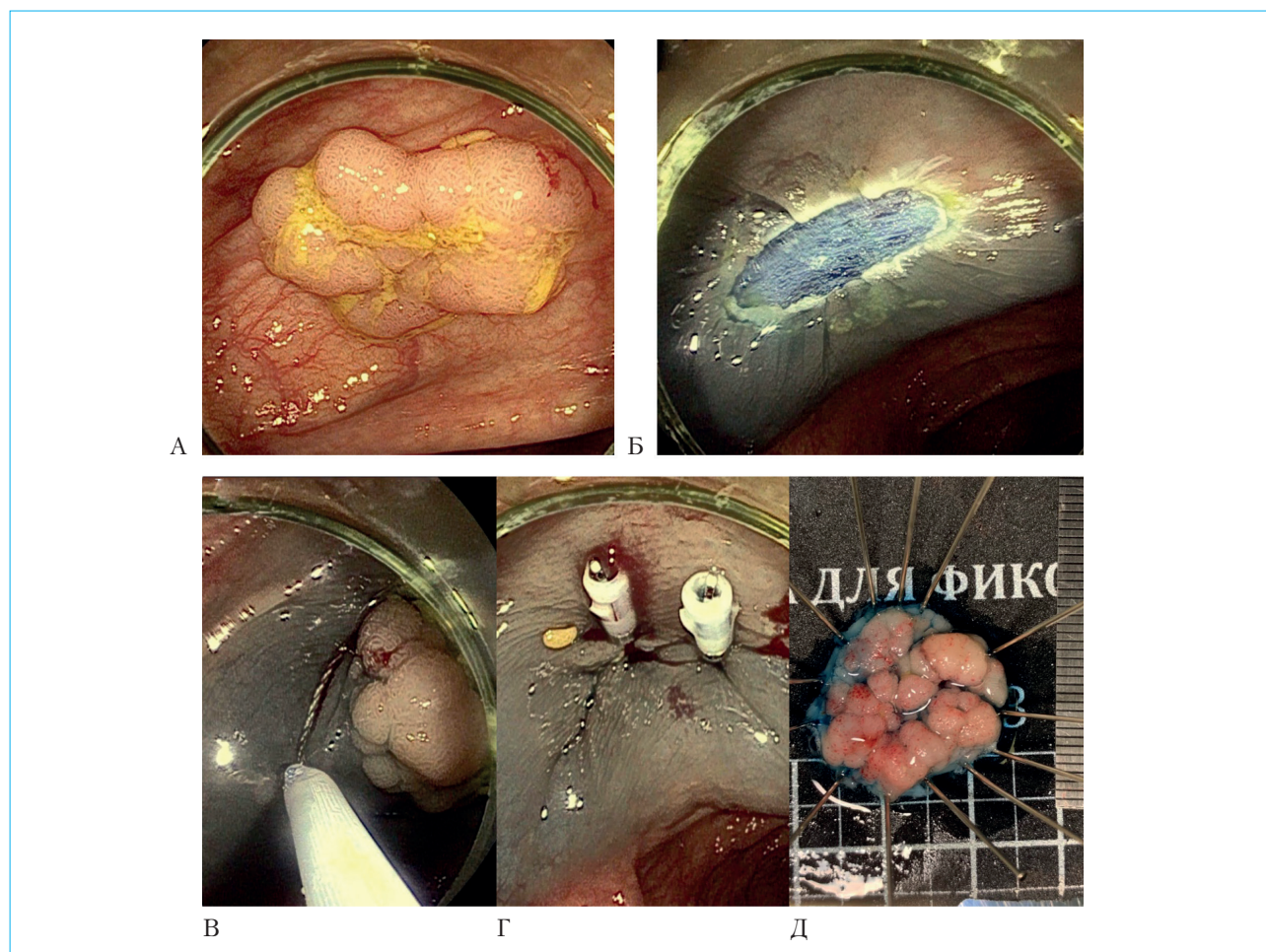


Рисунок 1. Эпителиальное новообразование восходящей кишки LST-G, метод удаления — EMR: А — эпителиальное новообразование LST-G; Б — послеоперационная рана; В — процесс наложения петли на слизистую оболочку у края эпителиального новообразования; Г — закрытие послеоперационной раны при помощи клипс; Д — извлечение лоскута слизистой оболочки с эпителиальным новообразованием и его фиксация

Figure 1. Epithelial neoplasm of the ascending colon LST-G, removal method — EMR: A — epithelial neoplasm LST-G; Б — postoperative wound; В — the process of placing a loop on the mucous membrane at the edge of the epithelial neoplasm; Г — closure of the postoperative wound using clips; Д — extraction of a flap of the mucous membrane with an epithelial neoplasm and its fixation

эпителиальными новообразованиями (laterally spreading tumor, LST) толстой кишки. После предварительного анализа 268 удаленных эпителиальных новообразований в исследование были включены 96 (35,8 %) пациентов в возрасте от 39 до 88 лет (средний возраст — $64,9 \pm 10,7$ года). Группы, в которых было проведено лечение методами EMR и ESD, достоверно не различались по возрасту, морфологической структуре новообразований, их количеству и локализации (табл. 1). Размер эпителиального новообразования варьировал от 20 до 70 мм (средний размер — $37,4 \pm 14,8$ мм).

Метод удаления выбирали с помощью программы для рандомизации «Random Allocation Software». Созданы две группы пациентов: первая с выполнением резекции слизистой оболочки методом EMR, вторая — методом ESD. Количество пациентов в обеих группах одинаково (48/48).

В исследование были включены только пациенты с доброкачественными эпителиальными новообразованиями, поскольку пациентам с подозрением на злокачественное новообразование в толстой кишке показано вмешательство в виде ESD для исключения фрагментарного удаления и риска прогрессирования колоректального рака из-за возможных положительных краев резекции. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (№ 04-21 от 18.02.2021 г.).

Все вмешательства осуществляли на видеосистемах «Olympus» и «Pentax» (Япония), с применением электрохирургических блоков «Erbe» VIO 300D (Германия), ESG-300 «Olympus» (Япония). В зависимости от метода удаления

применялись различные инструменты и модификации полипэктомических петлей: дистальные колпачки «Finemedix» (Корея), а также DH-28GR, 29GR и 30GR «Fujifilm» (Япония); гемостатические клипсы «Olympus» (Япония) и «Endo Stars» (Россия); инъекторы «Olympus» (Япония) и «Boston Scientific» (США); коагуляционные щипцы Coagrasper FD-411QR и FD-411UR «Olympus» (Япония); электроножи DualKnife «Olympus» (Япония) и I-тип, Q-тип или O-тип «Finemedix» (Корея).

Техника исполнения. В случае петлевых электрорезекций после визуального определения границ новообразования была выполнена инъекция физиологического раствора NaCl 0,9 % с индигокармином (1:5000) в подслизистый слой, непосредственно под новообразование, с вовлечением неизменной слизистой оболочки, добиваясь его подъема (отслоения) со слизистой оболочкой над мышечным слоем стенки кишки для профилактики термического повреждения и непосредственной или отсроченной перфорации (рис. 1).

Следующий этап — позиционирование полипектомической электропетли вокруг эпителиального новообразования с захватом неизменной слизистой оболочки, предположительно отступая на 2–3 мм от краев новообразования, с последующим плотным ее затягиванием. Далее в смешанном режиме (комбинация резания и коагуляции) работы коагулятора происходило отсечение слизистой оболочки с опухолью. Послеоперационная рана подвергалась ревизии: внимательно осматривали края для оценки полноты резекции, а также сам макропрепарат. В сомнительных случаях выполняли дополнительную термическую абляцию краев послеоперационной раны кончиком петли или закрытыми коагуляционными щипцами для предотвращения возможного возникновения и роста аденомы (рецидива).

При ESD, после аналогично выполненного предварительного отслоения слизистой оболочки с опухолью, выполняли окаймляющий разрез вокруг эпителиального новообразования или иницирующие разрезы блоком ESG-300 «Olympus» (Япония) с режимами работы в смешанном цикле коагулятора PulseCut Slow 2 40 Вт, Forced/SoftCoag 2 40 Вт (рис. 2). Если предполагалась тоннельная модификация диссекции (при протяженных эпителиальных новообразованиях), дистальный конец ножа вводили в подслизистый слой, где рассечение тканей проводилось последовательными движениями по направлению вдоль мышечного слоя. Режимы резания и коагуляции выбирали в ходе операции, в зависимости от непосредственной ситуации. При визуализации крупных сосудов выполнялась их коагуляция с последующим пересечением. Для этого использовались коагуляционные щипцы Coagrasper либо щипцы для горячей биопсии в режиме SoftCoag 50 Вт.

В подслизистом слое иногда наблюдалась жировая ткань, а полупрозрачный слой, подлежащий рассечению, располагается ниже жировой ткани. Подслизистый фиброз является важным фактором, влияющим на техническую сложность диссекции, — он обуславливает потерю прозрачности подслизистого слоя и сужение пространства между слизистой оболочкой и мышцей, что значительно усложняет процесс диссекции. Кроме того, наличие подслизистого фиброза плохо предсказуемо и часто обнаруживается только интраоперационно.

После удаления препарат извлекали, фиксировали его края встрайжку на плотном основании при помощи канцелярских булавок, а после опускали в контейнер с раствором 10%-го нейтрального формалина и отправляли в патоморфологическую лабораторию на исследование. Обработка морфологического материала осуществлялась по общепринятой методике.

Гистологический тип опухоли и степень дисплазии определяли в соответствии с классификацией опухолей ЖКТ ВОЗ (2019) [10]. Малигнизацию аденомы определяли при наличии структур аденокарциномы с инвазией в подслизистый слой, оценивая глубину и ширину инвазивного компонента опухоли, измеряемые в микрометрах (по классификации Н. Уено). Оценку краев резекции проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE).

Результаты исследования

Было выполнено удаление 96 новообразований (по 48 вмешательств в группах EMR и ESD) у 93 пациентов. Средний размер аденомы у пациентов в группе ESD составил $41,6 \pm 15$ мм, в группе EMR — $33,1 \pm 13,5$ мм. Среднее время вмешательства: ESD — $143,6 \pm 102,9$ мин., EMR — $52,6 \pm 34,4$ мин. Выполнение вмешательства электроножами потребовало больше времени, различия статистически значимы ($p < 0,0001$). Результаты представлены в таблице 2.

Проводя анализ результатов по группам, мы отметили, что при применении мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое таких интраоперационных осложнений, как кровотечения, было вдвое больше ($p = 0,0061$) за счет большей длительности и технической сложности исполнения вмешательства.

В обеих группах (96 аденом) интраоперационные перфорации возникли у 10 пациентов (10,4 %): в группе EMR — в 4 случаях (4,1 %), в группе ESD — в 6 (6,2 %). Статистически значимых различий по возникновению перфораций в процессе проведения операции между методами не выявлено ($p = 0,7401$).

Отсроченные послеоперационные осложнения (в сроки до 30 дней) в группе пациентов с EMR

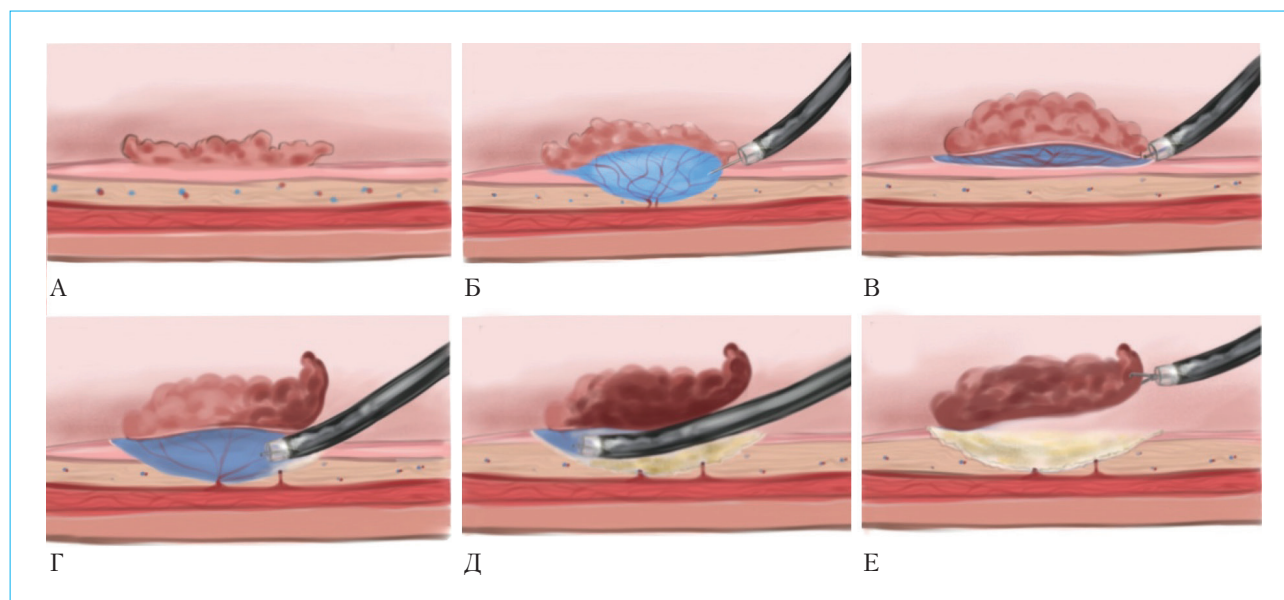


Рисунок 2. Эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (ESD): А — эпителиальное новообразование; Б — создание «подушки» в подслизистом слое с помощью инъекции раствора; В — разрез слизистой оболочки и края эпителиального новообразования; Г — вход в подслизистый слой; Д — процесс диссекции в подслизистом слое; Е — извлечение лоскута слизистой оболочки с эпителиальным новообразованием

Figure 2. Endoscopic mucosectomy with submucosal dissection (ESD): А — epithelial neoplasm; Б — creation of a “cushion” in the submucosal layer using solution injection; В — section of the mucous membrane and the edge of the epithelial neoplasm; Г — entrance to the submucosal layer; Д — dissection process in the submucosal layer; Е — removal of a flap of the mucous membrane with an epithelial neoplasm

Таблица 2. Данные по группам (EMR и ESD) по продолжительности вмешательства, размерам новообразований, количеству рецидивов и затраченных клипс для закрытия дефектов

Table 2. Data by group (EMR and ESD) on duration of intervention, size of tumors, number of relapses and clips used to close defects

Признак / Characteristic	EMR (n = 48)	ESD (n = 48)	p
Время проведения операции, $M \pm SD$, мин. Operation time, $M \pm SD$, min	52,6 ± 34,4	143,6 ± 102,9	< 0,0001*
Размер ЭН, $M \pm SD$, мм Size of EN, $M \pm SD$, mm	33,1 ± 13,5	41,6 ± 15	0,0027*
Клипсы, Me [Q1; Q3], кол-во шт. Clips, Me [Q1; Q3], number of pcs.	3 [0; 4]	4 [0,5; 6]	0,0407*
Рецидивное новообразование Recurrent neoplasm	2	0	0,0006*

Примечание: ЭН — эпителиальное новообразование; $M \pm SD$ — среднее значение ± среднее квадратическое отклонение; Me [Q1; Q3] — медиана [интерквартильный размах]; * — изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: EN — epithelial neoplasm; $M \pm SD$ — mean value ± standard deviation; Me [Q1; Q3] — median [interquartile range]; * — changes in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

возникли у двух пациентов (4,1 %). У одного пациента развилось отсроченное кровотечение, купированное эндоскопическим способом — путем наложения клипсы на кровоточащий сосуд. У второго пациента отсроченная перфорация потребовала экстренного хирургического вмешательства в виде лапаротомии, санации и дренирования брюшной полости с формированием временной колостомы.

В группе пациентов с ESD отсроченное осложнение (перфорация стенки кишки с осложнением перитонитом) возникло также у одного человека (2 %) и потребовало экстренного хирургического вмешательства в аналогичном объеме.

Статистически значимых различий по встречаемости отсроченных осложнений между группами выявлено не было ($p = 0,9999$). Летальных исходов не отмечалось.

Таблица 3. Данные по интраоперационным осложнениям в зависимости от метода удаления
Table 3. Data on intraoperative complications depending on the method of removal

Признак / Characteristic	EMR (n = 48)	ESD (n = 48)	p
Время остановки кровотечения, Me [Q1; Q3], мин. Time of the bleeding arrest, Me [Q1; Q3], min	0 [0; 1,5]	3,5 [0; 5,5]	0,0012*
Интраоперационные осложнения (кровотечения и перфорации), абс. (%) Intraoperative complications (bleedings and perforations), abs. (%)	15 (31,3)	33 (68,7)	0,0005*
Интраоперационные кровотечения, абс. (%) Intraoperative bleedings, abs. (%)	11 (22,9)	25 (52,1)	0,0061*
Интраоперационные перфорации, абс. (%) Intraoperative perforations, abs. (%)	4 (8,3)	6 (12,5)	0,7401

Примечание: Me [Q1; Q3] — медиана [интерквартильный размах]; * — изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note: Me [Q1; Q3] — median [interquartile range]; * — changes in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

При макроскопической оценке всех 96 послеоперационных препаратов отмечено, что единым блоком было удалено 63 (65,6 %) эпителиальных новообразований, тогда как фрагментарно — 33 (34,3 %). При патолого-анатомическом исследовании на пяти эпителиальных новообразованиях (5,2 %) по краю резекции определялась коагулированная ткань, что не позволило однозначно высказаться о радикальности удаления. В связи с этим было принято решение о положительном горизонтальном крае резекции, то есть R1. Таким образом, 58 из 96 случаев (60,4 %) можно уверенно морфологически квалифицировать как R0-резекции (с опухоль-негативными краями).

В группе EMR в 33 из 48 случаев (68,7 %) резекция аденомы выполнена фрагментами, что не позволило морфологически оценить радикальность удаления по горизонтальному краю.

При фрагментарном удалении (pEMR) выполнялась попытка реконструкции целостности препарата («сбор мозаики») с фиксацией каждого фрагмента к подложке.

В окончательном патоморфологическом заключении 92,7 % (89 из 96) эпителиальных новообразований были представлены аденомами различного строения; зубчатые новообразования констатированы в 6 (6,2 %) случаях, и у одного пациента (1,1 %) новообразование имело злокачественный характер (аденокарцинома). В большинстве случаев (84 опухоли, 88,4 %) выявлен низкий уровень дисплазии. В 11 случаях (11,6 %) аденомы имели тяжелую дисплазию эпителия. Результаты патоморфологического исследования представлены в таблице 4.

В финальном гистологическом заключении только в 1 (1,1 %) случае определена высокодифференцированная аденокарцинома. С учетом типа дифференцировки, расположения опухоли в пределах слизистой оболочки, отсутствия ее тканей в краях резекции (R0), отсутствия лимфатической и сосудистой инвазии (LV-) решением онкоконсилиума операция признана радикальной.

Местный рецидив аденомы в области рубца отмечен в 2 (4,1 %) случаях удаления методом фрагментарной резекции (pEMR). После удаления единым блоком обоими методами (EMR и ESD) рецидивов не выявлено.

Всем пациентам с рецидивными новообразованиями выполнено повторное эндоскопическое резекционное вмешательство (в объеме холодной петлевой резекции и EMR с дополнительной аргонплазменной абляцией краев раны). При следующем контрольном эндоскопическом исследовании признаков рецидива заболевания не обнаружено. Медиана наблюдения обеих групп составила 18 (12–36) месяцев.

Обсуждение результатов

Эндоскопическая петлевая электроэксцизия полиповидных («на ножке» и «сидячих», на широком основании) эпителиальных новообразований толстой кишки уже многие годы является оптимальным способом лечения данной патологии. Относительная простота освоения метода, дешевизна и высокая эффективность вмешательства в центрах, где внутрипросветная эндоскопия достаточно хорошо развита, позволили фактически полностью исключить «большую» хирургию из планового лечения эпителиальных новообразований [11].

Однако петлевая электрорезекция при лечении обширных плоских латерально распространяющихся новообразований (LST) не давала столь убедительного преимущества перед абдоминальной хирургией, так как характеризовалась меньшей частотой R0-резекций и более частыми рецидивами заболевания, а также большим (в сравнении с рутинной полипэктомией) количеством осложнений.

Относительно новый метод эндоскопического иссечения новообразований — мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое — позволил увеличить частоту R0-резекций с помощью внутрипросветной эндоскопии в лечении крупных LST. ESD сочетает в себе минимальную инвазивность, характерную

Таблица 4. Характеристика эпителиальных новообразований на основании патоморфологического исследования послеоперационных препаратов

Table 4. Characteristics of epithelial neoplasms based on pathological examination of postoperative specimens

Характеристика опухоли Tumor characteristics	Эпителиальные новообразования Epithelial neoplasms (n = 96)	
	абс. / abs.	%
Морфологическая структура опухоли / Morphological structure of the tumor		
Тубулярная / Tubular	21	21,8
Тубулярно-ворсинчатая / Tubulovillous	67	69,8
Тубулярно-папиллярная / Tubular-papillary	1	1,1
Зубчатое новообразование / Serrated neoplasm	3	3,1
Традиционная зубчатая / Traditional serrated tumor	3	3,1
Аденокарцинома (G1) / Adenocarcinoma (G1)	1	1,1
Степень дисплазии эпителия / Degree of epithelial dysplasia		
Без дисплазии / легкая дисплазия Without dysplasia / mild dysplasia	84	88,4
Тяжелая дисплазия / Severe dysplasia	11	11,6

для внутрисветной эндоскопии, и достаточную радикальность, сопоставимую с хирургическим лечением. При этом диссекция в подслизистом слое обладает преимуществами как перед петлевой резекцией, так и перед «большой» хирургией.

ESD характеризуется меньшей частотой рецидивов, а также позволяет получить единый блок материала для полноценного гистологического исследования, что дает возможность морфологически оценить полноту резекции и факторы риска прогрессии в случае, если в аденоме отмечена малигнизация [12]. В сравнении с «традиционной» хирургией ESD, при верном подборе пациента, дает лучшие результаты. Для эндоскопического метода не характерны такие тяжелые осложнения, как несостоятельность швов анастомоза и внутрибрюшные кровотечения, которые приводят к увеличению сроков госпитализации и стоимости лечения. ESD относится к органосохраняющим вмешательствам, и потому качество жизни пациента чаще всего не страдает, а адекватные клинические результаты сохраняются [13].

Вместе с тем ESD — сложный для освоения метод эндоскопического удаления плоских новообразований, имеет длинную кривую обучения, характеризуется несколько большим количеством осложнений по сравнению с традиционной петлевой электрорезекцией [14].

Важными составляющими успеха любой эндоскопической операции являются множество факторов: опыт специалиста, анестезиологическое пособие, качество оборудования, материальное обеспечение расходными материалами, подготовка толстой кишки к вмешательству, наличие фиброза в подслизистом слое после биопсии или ранее выполненных резекционных вмешательств. Особенно «требовательной» к данным факторам является ESD. В своей работе при проведении ESD в кишке

мы чаще всего используем внутривенную анестезию на основе пропофола (дипривана) с комбинацией (при необходимости) анальгетиков и, в редких случаях, — спинальную анестезию. Оснащение отделения высококласным эндоскопическим оборудованием и достаточным количеством расходных материалов, прохождение обучения и набор самостоятельного опыта позволили нам выполнить весьма сложные и продолжительные вмешательства с минимумом осложнений.

В некоторых исследованиях сообщалось, что плохая маневренность эндоскопа и выраженный фиброз подслизистого слоя критически влияют на техническую сложность ESD [15–17]. На дооперационном этапе предугадать с высокой вероятностью наличие фиброза в подслизистом слое не представляется возможным. Однако факторы риска известны: это предварительное выполнение щипцовой биопсии или попытка удаления; большой размер новообразования с выраженным экзофитным компонентом. Грубый фиброз подслизистого слоя степени F2 (максимально выраженный) в процессе выполнения ESD в нашем исследовании был констатирован в 21 случае (44 % наблюдений). При этом во всех случаях диссекция была продолжена, но увеличивалась продолжительность вмешательства и повышался риск возможных осложнений.

Исходя из полученных результатов: частота интраоперационных перфораций при ESD в нашем исследовании составила 12,5 %, что сопоставимо с цифрами, приведенными в метаанализе, где самая высокая частота перфораций составила аналогичные 12 % [18]. Данная частота интраоперационных перфораций является более высокой, чем в крупных японских центрах [19–21], где она соответствует примерно 6 %, но сопоставима с данными других стран [22–24]. Тем не менее

интраоперационные перфорации, успешно укрываемые клипсами, не имеют существенного значения, так как не требуют дополнительной хирургической активности. Существенную роль играют отсроченные перфорации, так как в таких случаях чаще всего приходится прибегать к обширным хирургическим вмешательствам с резекцией кишки, санацией и дренированием брюшной полости. Такое осложнение было констатировано у 2 (2 %) пациентов (по одному в каждой группе).

Несмотря на то что в группе EMR средний размер новообразований был меньше, чем в группе ESD, количество местных рецидивов оказалось достоверно больше в группе резекций (2 и 0 соответственно). Тем не менее повторное эндоскопическое резекционное вмешательство на этапе наблюдения позволило полностью удалить новообразование и не потребовало хирургической операции.

В настоящее время в России и мире количество и качество выполнения эндоскопических вмешательств неуклонно растет. Ознакомление

коллег смежных специальностей (терапия, хирургия, колопроктология) с результатами работы эндоскопической службы позволяет переориентировать часть потока пациентов на более щадящее, органосохраняющее эндоскопическое лечение. Тем не менее объем предполагаемого к выполнению вмешательства всегда должен обсуждаться на междисциплинарных консилиумах с привлечением профильных специалистов. Определение же типа эндоскопического вмешательства (EMR, pEMR, ESD) применительно к конкретной ситуации все еще остается дискуссионным, что связано с большим разнообразием подходов к лечению как в системах здравоохранения разных стран, так и с возможностями эндоскопического и хирургического подразделений в конкретной клинике. Систематизация данных подходов, формирование убедительных национальных рекомендаций приведут к росту безрецидивной выживаемости с сохранением надлежащего качества жизни в сочетании с экономической целесообразностью вмешательств.

Литература / References

1. Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N., O'Brien M.J., Gottlieb L.S., Sternberg S.S., et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977–81. DOI: 10.1056/NEJM199312303292701
2. Zauber A.G., Winawer S.J., O'Brien M.J., Lansdorp-Vogelaar I., van Ballegooijen M., Hankey B.F., et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366(8):687–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1100370
3. Tada M., Murata M., Murakami F., Shimada M., Mizumachi M., Arima K., et al. Development of the strip-off biopsy. *Gastroenterol Endosc.* 1984;26(6):833–9. DOI: 10.11280/gee1973b.26.833
4. Kakushima N., Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2008;14(19):2962–7. DOI: 10.3748/wjg.14.2962
5. Dumoulin F.L., Hildenbrand R. Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments. *World J Gastroenterol.* 2019;25(3):300–7. DOI: 10.3748/wjg.v25.i3.300
6. Uraoka T., Takizawa K., Tanaka S., Kashida H., Saito Y., Yahagi N., et al. Guidelines for colorectal cold polypectomy (supplement to “Guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection”). *Dig Endosc.* 2022;34(4):668–75. DOI: 10.1111/den.14250
7. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Bastiaansen B.A.J., Bhandari P., Bisschops R., Bourke M.J., et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline — Update 2022. *Endoscopy.* 2022;54(6):591–622. DOI: 10.1055/a-1811-7025
8. Халин К.Д., Агапов М.Ю., Зверева Л.В. Диагностическая ценность предоперационной биопсии в дифференциальной диагностике эпителиальных образований толстой кишки. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;1:41–3. [Khalin K.D., Agapov M.Yu., Zvereva L.V. Diagnostic value of preoperative biopsy in differential diagnosis of epithelial colorectal tumors. *Pacific Medical Journal.* 2018;1:41–3. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.41-43
9. Jung J.S., Hong J.Y., Oh H.H., Kweon S.S., Lee J., Kim S.W., et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for colorectal laterally spreading tumors with advanced histology. *Surg Endosc.* 2019;33(8):2562–71. DOI: 10.1007/s00464-018-6550-0
10. *Digestive system tumors. WHO classification of tumors editorial board.* 5th ed. Vol. 1. Lyon (France), 2019.
11. Saito Y., Yamada M., So E., Abe S., Sakamoto T., Nakajima T., et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery. *Dig Endosc.* 2014;26(Suppl 1):52–61. DOI: 10.1111/den.12196
12. Fukami N. Surgery versus endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for large polyps: Making sense of when to use which approach. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics N Am.* 2019;29(4):675–685. DOI: 10.1016/j.giec.2019.06.007
13. Witjes C.D.M., Patel A.S., Shenoy A., Boyce S., East J.E., Cunningham C. Oncological outcome after local treatment for early stage rectal cancer. *Surg Endosc.* 2022;36(1):489–97. DOI: 10.1007/s00464-021-08308-1
14. Jeon H.H., Lee H.S., Youn Y.H., Park J.J., Park H. Learning curve analysis of colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) for laterally spreading tumors by endoscopists experienced in gastric ESD. *Surg Endosc.* 2016;30(6):2422–30. DOI: 10.1007/s00464-015-4493-2
15. De Ceglie A., Hassan C., Mangiavillano B., Matsuda T., Saito Y., Ridola L., et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:138–55. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.008
16. Hayashi N., Tanaka S., Nishiyama S., Terasaki M., Nakadoi K., Oka S., et al. Predictors of incomplete resection and perforation associated with endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(3):427–35. DOI: 10.1016/j.gie.2013.09.014
17. Sato K., Ito S., Kitagawa T., Kato M., Tominaga K., Suzuki T., et al. Factors affecting the technical difficulty and clinical outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Surg Endosc.* 2014;28(10):2959–65. DOI: 10.1007/s00464-014-3558-y
18. Russo P., Barbeiro S., Awadieh H., Libanio D., Dinis-Ribeiro M., Bourke M. Management of colorectal laterally spreading tumors: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2019;7(2):E239–59. DOI: 10.1055/a-0732-487
19. Saito Y., Sakamoto T., Fukunaga S., Nakajima T., Kiriya S., Matsuda T. Endoscopic submucosal dissection

- (ESD) for colorectal tumors. *Dig Endosc.* 2009;21(Suppl 1):S7–12. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00870.x
20. Kuroki Y., Hoteya S., Mitani T., Yamashita S., Kikuchi D., Fujimoto A., et al. Endoscopic submucosal dissection for residual/locally recurrent lesions after endoscopic therapy for colorectal tumors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(11):1747–53. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06331.x
 21. Toyonaga T., Man-i M., Fujita T., East J.E., Nishino E., Ono W., et al. Retrospective study of technical aspects and complications of endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors of the colorectum. *Endoscopy.* 2010;42(9):714–22. DOI: 10.1055/s-0030-1255654
 22. Lee E.J., Lee J.B., Choi Y.S., Lee S.H., Lee D.H., Kim D.S., et al. Clinical risk factors for perforation during endoscopic submucosal dissection (ESD) for large-sized, nonpedunculated colorectal tumors. *Surg Endosc.* 2012;26(6):1587–94. DOI: 10.1007/s00464-011-2075-5
 23. Kim E.S., Cho K.B., Park K.S., Lee K.I., Jang B.K., Chung W.G., et al. Factors predictive of perforation during endoscopic submucosal dissection for the treatment of colorectal tumors. *Endoscopy.* 2011;43(7):573–8. DOI: 10.1055/s-0030-1256339
 24. Lim X.C., Nistala K.R.Y., Ng C.H., Lin S.Y., Tan D.J.H., Ho K.Y., et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal polyps: A meta-analysis and meta-regression with single arm analysis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(25):3925–39. DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3925

Сведения об авторах

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>

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>

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>

Information about the authors

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, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

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, bld. 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, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

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, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Поступила: 02.06.2023 Принята: 31.07.2023 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 02.06.2023 Accepted: 31.07.2023 Published: 30.08.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Immediate Results of Colonic Flat Epithelial Neoplasms Removal Using Diathermic Snare Endoscopic Mucosal Resection and Mucosectomy Combined with Dissection in the Submucosal Layer: Comparative Assessment

Aleksandr A. Fedorenko*, Pavel V. Pavlov, Andrey P. Kiryukhin, Alexander S. Tertychnyy

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

Aim: to compare the immediate outcomes of removing colonic flat epithelial neoplasms by using diathermic snare endoscopic mucosal resection (EMR) and mucosectomy with endoscopic submucosal dissection (ESD).

Materials and methods. Ninety-six endoscopic procedures were conducted on the colon of 93 patients with flat epithelial neoplasms. The mean age of patients was 64.9 ± 10.7 years, with an age range of 39 to 88 years. The size range of epithelial neoplasms was 20 to 70 mm, with a median of 37.4 ± 14.8 mm. Only patients with benign epithelial neoplasms were included in the study since patients with suspected malignancy in laterally spreading tumors are indicated for ESD intervention to avoid fragmentary excision and risk of colorectal cancer progression due to possible positive resection margins. The patients were separated into two equally sized groups and treated with EMR and ESD methods.

Results. Epithelial neoplasms in the ESD group had an average size of 41.6 ± 15 mm while those in the EMR group had an average size of 33.1 ± 13.5 mm. The ESD group had an average intervention time of 143.6 ± 102.9 min, whereas the EMR group had an average intervention time of 52.6 ± 34.4 min. Both groups (96 adenomas) had a total of 10 (10.4 %) patients who experienced colonic perforations during the intervention, with 4 (4.1 %) cases observed in the EMR group and 6 (6.2 %) in the ESD group. No statistically significant differences were identified in the occurrence of perforations during the operation ($p = 0.7401$). ESD resulted in an en bloc removal rate of 44/48 (91.6 %), whereas EMR only achieved a rate of 14/48 (29.1 %).

Conclusion. Endoscopic mucosectomy with submucosal dissection (ESD), in contrast to endoscopic mucosal resection (EMR) with diathermic snare, provides a higher frequency of tumor removal en bloc, regardless of tumor size, but is characterized by a longer duration of intervention ($p < 0.0001$). In the ESD group, there were twice as many intraoperative bleedings ($p = 0.0061$) due to the longer duration and technical complexity of the procedure. There were no statistically significant differences in the incidence of late complications between the groups ($p = 0.9999$). Local recurrence of adenoma developed in two patients (4.1 %) after pEMR, statistically significant differences were noted ($p < 0.0006$).

Keywords: colon, colonoscopy, flat epithelial neoplasms, mucosal resection, dissection in the submucosal layer

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Fedorenko A.A., Pavlov P.V., Kiryukhin A.P., Tertychnyy A.S. Immediate Results of Colonic Flat Epithelial Neoplasms Removal Using Diathermic Snare Endoscopic Mucosal Resection and Mucosectomy Combined with Dissection in the Submucosal Layer: Comparative Assessment. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):14–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-14-23>

Непосредственные результаты удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки методами эндоскопической петлевой электрорезекции слизистой оболочки и мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое: сравнительная оценка

А.А. Федоренко*, П.В. Павлов, А.П. Кирюхин, А.С. Тertychnyy

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

Цель исследования: провести сравнительную оценку непосредственных результатов удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки методами эндоскопической петлевой электрорезекции слизистой оболочки (EMR) и мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое (ESD).

Материалы и методы. Проведено 96 эндоскопических операций на толстой кишке у 93 пациентов с плоскими эпителиальными новообразованиями. Пациенты были в возрасте от 39 до 88 лет, средний возраст — $64,9 \pm 10,7$ года. Размер эпителиальных новообразований варьировал от 20 до 70 мм, медиана — $37,4 \pm 14,8$ мм. В исследование были включены только пациенты с доброкачественными эпителиальными новообразованиями, поскольку пациентам с подозрением на злокачественное новообразование в толстой кишке показано вмешательство в виде ESD для исключения фрагментарного удаления и риска прогрессирования колоректального рака из-за возможных положительных краев резекции. Пациенты были распределены на две равные группы, в одной из которых выполнялось лечение методом EMR, в другой — ESD.

Результаты. Средний размер эпителиальных новообразований в группе ESD составил $41,6 \pm 15$ мм, в группе EMR — $33,1 \pm 13,5$ мм. Среднее время вмешательства при ESD — $143,6 \pm 102,9$ мин., при EMR — $52,6 \pm 34,4$ мин. В ходе вмешательства у 10 (10,4 %) пациентов в обеих группах (96 аденом) возникли перфорации толстой кишки; в группе EMR в 4 (4,1 %), в группе ESD — в 6 (6,2 %) случаях. Статистически значимых различий в развитии интраоперационных перфораций между методами не выявлено ($p = 0,7401$). Частота удаления единым блоком для ESD составила 44 из 48 операций (91,6 %), для EMR — 14 из 48 (29,1 %).

Выводы. Эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (ESD), в отличие от петлевой электрорезекции слизистой оболочки (EMR), обеспечивает более высокую частоту удаления новообразований единым блоком вне зависимости от их размера, однако характеризуется большей продолжительностью вмешательства ($p < 0,0001$). В группе ESD вдвое чаще отмечались интраоперационные кровотечения ($p = 0,0061$), развившиеся по причине технической сложности операции и обусловившие увеличение времени операции. Статистически значимых различий по частоте отсроченных осложнений между группами выявлено не было ($p = 0,9999$). Местный рецидив аденомы развился у двух пациентов (4,1 %) после rEMR, отмечены статистически значимые различия ($p < 0,0006$).

Ключевые слова: толстая кишка, колоноскопия, плоские эпителиальные новообразования, резекция слизистой оболочки, мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Федоренко А.А., Павлов П.В., Кирюхин А.П., Тertychnyy A.C. Непосредственные результаты удаления плоских эпителиальных новообразований толстой кишки методами эндоскопической петлевой электрорезекции слизистой оболочки и мукозэктомии с диссекцией в подслизистом слое: сравнительная оценка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):14–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-14-23>

Advances in modern intraluminal endoscopy have made it possible to ensure not only earlier detection of superficial epithelial neoplasms, but also their safe and effective treatment [1, 2]. Worldwide, the development of intraluminal endoscopic techniques has led to a decreasing role of surgery in the treatment of epithelial neoplasms of the esophagus, stomach and colon, with improved outcomes due to the low number of complications.

The first and most actively used method in modern intraluminal endoscopy is endoscopic (snare) resection of the mucous membrane (endoscopic mucosal resection, EMR). The second relatively recently introduced into the clinical practice of some hospitals method is endoscopic mucosectomy with dissection in the submucosal layer (endoscopic submucosal dissection, ESD). However, there is no clear consensus among specialists on the applications of one or another method. As before, the choice of removal method remains at the discretion of the operating surgeon and depends on personal preference or technical availability.

EMR was developed in 1984 by M. Tada et al. as a new method for the removal of gastrointestinal tumors. Its principle is to cut off a portion

of the mucosa containing an epithelial neoplasm with a diathermic snare; it is first necessary to lift the mucosa above the muscular wall by injecting fluid into the submucosal layer [3]. A potential constraint of this approach is the limited size of the snare employed (typical diameter being 20–35 mm), as well as the inability to control the condition of the tissue both at the edges of the tumor and in its depth. In this regard, a large tumor cannot be removed en bloc, which is extremely important for a thorough and high-quality histological examination and prediction of subsequent treatment prognosis.

The method proposed by Japanese doctors N. Kakushima and M. Fujishiro in 2008 [4] to remove epithelial tumors by mucosectomy with dissection in the submucosal layer is devoid of the described disadvantages, since it allows control of both horizontal and vertical resection margins, moreover the size of the neoplasm is not crucial.

Currently, endoscopic removal is considered a widely accepted approach to the treatment of benign and early malignant tumors of the colon [5]. However, understanding the morphological structure of the tumor is crucial for selecting

the appropriate endoscopic intervention method. Domestic guidelines describe preliminary morphological verification of neoplasms, performed by forceps biopsy, whereas European and Japanese recommendations [6, 7] are advocating for the so-called “optical biopsy” — which involves a comprehensive visual assessment of the surface. In this area, further substantiation of the most reliable and accurate method for preoperative assessment of the oncological potential of pathological changes is necessary. Tactics regarding obviously non-invasive neoplasms should be revised in the direction of rejecting preoperative biopsy [8].

The use of modern equipment does not guarantee the quality of diagnosis and staging of epithelial neoplasms due to the subjectivity of the endoscopist's evaluation, which is why it is necessary

to remove tumors en bloc, with subsequent full pathomorphological examination, that is ensured for large flat neoplasms only by using the ESD method [9].

The aim of this work was to comparatively evaluate the immediate results of EMR and ESD techniques in the removal of flat epithelial neoplasms of the colon.

Materials and methods

A total of 260 patients with 268 colonic flat epithelial neoplasms (laterally spreading tumor, LST) were hospitalized in Sechenov University Clinical Hospital No. 2, on the basis of the Clinic of Coloproctology and Minimally Invasive

Table 1. Characteristics of the study groups

Таблица 1. Характеристика исследуемых групп

Groups Группы	Number of patients/ENs Кол-во пациентов/ЭН	Age, years Возраст, лет		Gender of patients, abs. (%) Пол пациентов, абс. (%)	
		$m \pm \delta$; Me	min; max	males мужчины	females женщины
In total / Все	93/96	64.9 $\pm$ 10.7; 64	39; 88	35 (36.5)	61 (63.5)
Distribution by localization of neoplasms in the colon Распределение по локализации новообразований в толстой кишке					
сесум слепая	15	70.1 $\pm$ 8.4; 70	54; 85	6 (40.0)	9 (60.0)
ascending colon восходящая ободочная	22	66.5 $\pm$ 8.7; 67	49; 88	5 (22.7)	17 (77.3)
transverse colon поперечная ободочная	24	63.6 $\pm$ 9.2; 63	49; 85	13 (54.2)	11 (45.8)
descending colon нисходящая ободочная	1	39	39	1 (100.0)	0
sigmoid colon сигмовидная	8	62.8 $\pm$ 12.2; 59	46; 80	1 (12.5)	7 (87.5)
rectum прямая	26	63.2 $\pm$ 12.6; 64	39; 83	10 (38.5)	16 (61.5)
Distribution by tumor removal method Распределение по методу удаления новообразований					
EMR	15	66.7 $\pm$ 12.7; 67	45; 85	6 (40.0)	9 (60.0)
pEMR	33	65.4 $\pm$ 10.2; 64	39; 88	12 (36.4)	21 (63.6)
ESD	48	63.9 $\pm$ 10.4; 64	39; 83	17 (35.4)	31 (64.6)
Distribution over the macroscopic structure of the LST surface Распределение по макроскопической структуре поверхности LST					
LST-G	74	64.7 $\pm$ 11.2; 65	39; 88	26 (35.1)	48 (64.9)
LST-NG	22	65.5 $\pm$ 8.9; 63	52; 85	9 (40.9)	13 (59.1)

Note: EN — epithelial neoplasms; m — average value; δ — standard deviation of the mean; Me — median; min — minimum value; max — maximum value; pEMR (piecemeal EMR) — fragment removal method; LST-G — laterally spreading tumor of granular type; LST-NG — laterally spreading nongranular tumor.

Примечание: ЭН — эпителиальные новообразования; m — среднее значение; δ — стандартное отклонение среднего; Me — медиана; min — минимальное значение; max — максимальное значение; pEMR (piecemeal EMR) — фрагментный метод удаления; LST-G (laterally spreading tumor) — латерально стекаящая опухоль гранулярного типа; LST-NG — латерально стекаящая опухоль негранулярного типа.

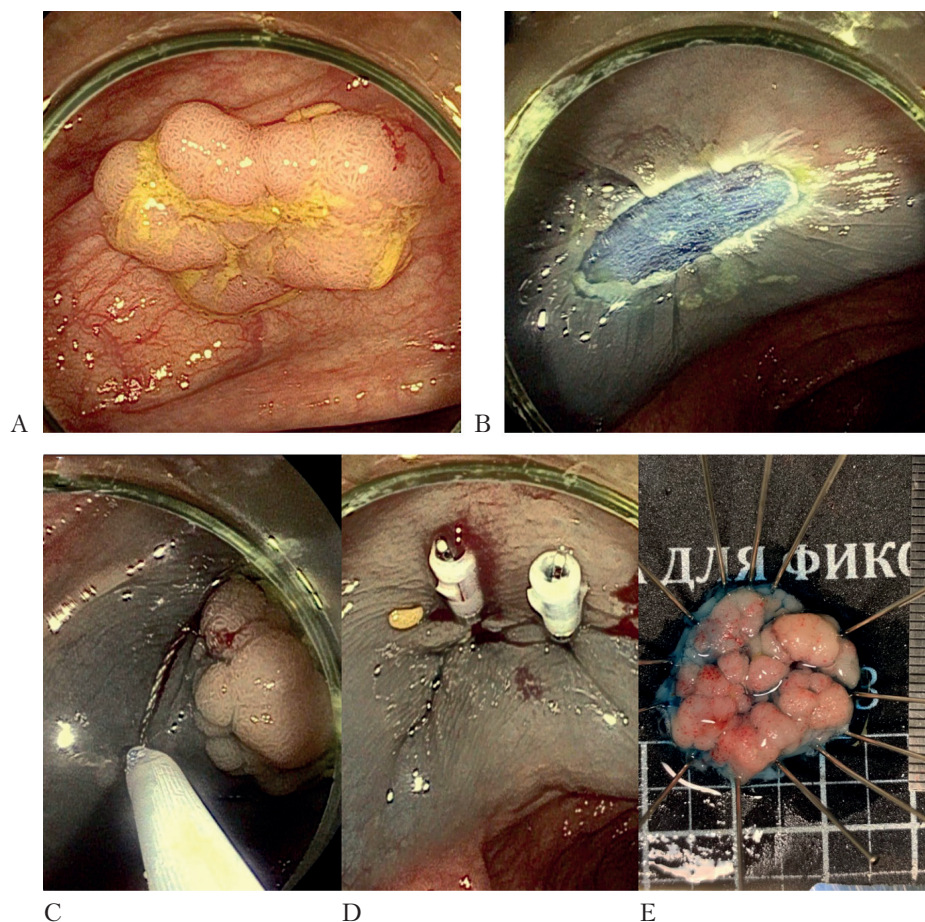


Figure 1. Epithelial neoplasm of the ascending colon LST-G, removal method — EMR: A — epithelial neoplasm LST-G; B — postoperative wound; C — the process of placing a loop on the mucous membrane at the edge of the epithelial neoplasm; D — closure of the postoperative wound using clips; E — extraction of a flap of the mucous membrane with an epithelial neoplasm and its fixation

Рисунок 1. Эпителиальное новообразование восходящей кишки LST-G, метод удаления — EMR: А — эпителиальное новообразование LST-G; В — послеоперационная рана; С — процесс наложения петли на слизистую оболочку у края эпителиального новообразования; D — закрытие послеоперационной раны при помощи клипс; E — извлечение лоскута слизистой оболочки с эпителиальным новообразованием и его фиксация

Surgery, from 01.01.2019 to 12.30.2022. After a preliminary analysis of 268 removed epithelial neoplasms, 96 (35.8 %) patients aged 39 to 88 years (64.9 ± 10.7) were included in the study. The groups treated with EMR and ESD methods did not differ significantly in age, morphological structure of tumors, their number and localization (Table 1). The size of the epithelial neoplasms varied from 20 to 70 mm (median — 37.4 ± 14.8 mm).

The removal method was chosen with the assistance of the randomization program “Random Allocation Software”. Two patient groups were established: patients in the first group underwent mucosal resection using the EMR method, in the second one — the ESD method. The number of patients in both groups was the same (48/48). Only patients with benign epithelial neoplasms were

included in the study, since patients with suspected colonic malignancy are indicated for ESD intervention to avoid fragmentary excision and the risk of colorectal cancer progression due to possible positive resection margins. The study protocol was approved by the Medical Ethics Committee at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (No. 04-21 dated 02.18.2021).

All interventions were performed on “Olympus” and “Pentax” video systems (Japan), using electrosurgical units “ERBE” VIO 300D (Germany), “Olympus” ESG-300 (Japan). Depending on the removal method, various instruments and modifications of polypectomy snares were used: “Finemedix” (Korea) and “Fujifilm” DH-28GR, 29GR and 30GR (Japan) distal caps; “Olympus” (Japan) and “Endo Stars” (Russia) hemostatic

clips; “Olympus” (Japan) and “Boston Scientific” (USA) injectors; “Olympus” Coagrasper FD-411QR and FD-411UR (Japan) coagulation forceps; “Olympus” DualKnife (Japan) and I-type, Q-type or O-type “Finemedix” (Korea) electric knives.

Technique of execution. In case of snare electroresection after visual determination of the neoplasm margins, the injection of NaCl 0.9 % physiological solution with indigo carmine (1 : 5000) was performed in the submucosal layer, directly under the neoplasm involving the unchanged mucosa, achieving its elevation (detachment) with the mucosa above the muscular layer of the intestinal wall to prevent thermal damage and immediate or delayed perforation (Fig. 1).

The next step involved placing the polypectomy electrosnare around the epithelial neoplasm with capturing the unchanged mucosa, presumably 2–3 mm away from the edges of the neoplasm, followed by tightening it. The mucosa with the tumor was subsequently excised using the coagulator’s mixed mode of cutting and coagulation. The postoperative wound was subjected to revision: the edges were carefully examined to assess the completeness of resection, as well as the gross specimen itself. In doubtful cases, additional thermal ablation of the postoperative wound margins with a snare tip or closed coagulation forceps was performed to prevent possible adenoma formation and growth (recurrence).

In case of ESD, after a similarly performed preliminary detachment of the mucosa with a tumor, a bordering incision or initiating incisions were performed around the epithelial neoplasm using an “Olympus” ESG-300 block (Japan) with operating modes in a mixed cycle of the coagulator PulseCut Slow 2 40 W, Forced/SoftCoag 2 40 W (Fig. 2). If a tunnel modification of dissection was considered (in case of extended epithelial neoplasms), the distal end of the knife was introduced into the submucosal layer, where tissue dissection was carried out in successive movements along the muscular layer. Cutting and coagulation modes were chosen during the operation, depending on the immediate situation. When visualizing large vessels, they were coagulated and subsequently transected. For this purpose, Coagrasper coagulation forceps or diathermic biopsy forceps in the SoftCoag 50 W mode were used.

Adipose tissue was occasionally noted in the submucosal layer, with the translucent layer for dissection located below the adipose tissue. Submucosal fibrosis significantly affects the technical difficulty of dissection by reducing the transparency of the submucosal layer and narrowing the space between the mucosa and muscle,

resulting in a complicated dissection process. Additionally, the presence of submucosal fibrosis can be challenging to predict and is often only detected during surgery.

After the neoplasm was removed, its edges were fixed by stretching it on a solid base with the help of stationary pins. Then, it was placed in a container with a 10 % neutral formalin solution and sent to the pathomorphological laboratory for examination. Processing of morphological material was carried out according to generally accepted methods.

The histological type of tumor and the degree of dysplasia were determined in accordance with the WHO classification of gastrointestinal tumors (2019) [10]. Malignancy of adenoma was determined by the presence of adenocarcinoma structures with invasion into the submucosal layer, assessing the depth and width of the invasive component of the tumor, measured in microns (according to the H. Ueno classification). Resection margins were evaluated according to European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines.

Results

Removal of 96 tumors was performed (48 interventions in each of the EMR and ESD groups) in 93 patients. The average adenoma size in patients within the ESD group was 41.6 ± 15 mm, within the EMR group — 33.1 ± 13.5 mm. Average intervention time: ESD — 143.6 ± 102.9 min, EMR — 52.6 ± 34.4 min. The intervention with electric knives required more time, the differences are statistically significant ($p < 0.0001$). The results are presented in Table 2.

Analyzing the results by groups, we noted that when using mucosectomy with dissection in the submucosal layer, such intraoperative complications as bleeding were twice as high ($p = 0.0061$) due to the longer duration and technical complexity of the intervention.

In both groups (96 adenomas), intraoperative perforations occurred in 10 patients (10.4 %): in the EMR group — in 4 cases (4.1 %), in the ESD group — in 6 cases (6.2 %). There were no statistically significant differences in the occurrence of perforations during the operation between the methods ($p = 0.7401$).

Late postoperative complications (within 30 days) in the EMR group occurred in two patients (4.1 %). Endoscopic intervention with clip placement was used to control delayed bleeding in one patient. The second patient required emergency surgical intervention in the form of laparotomy, abdominal cavity debridement and drainage, and creation of a temporary colostomy.

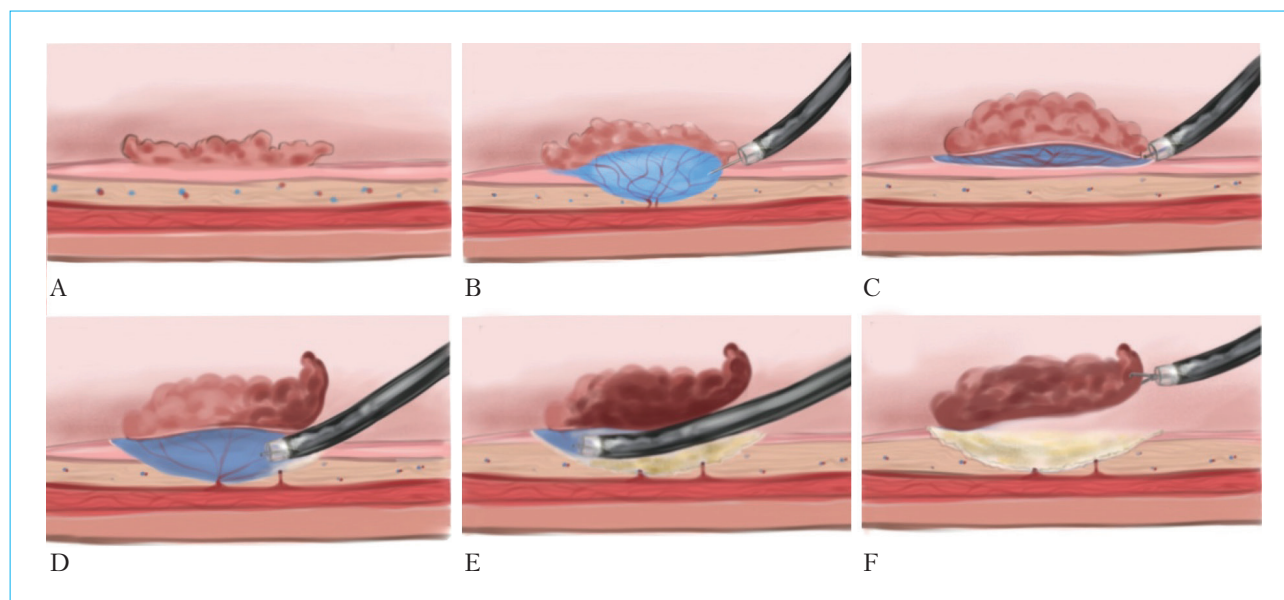


Figure 2. Endoscopic mucosectomy with submucosal dissection (ESD): A — epithelial neoplasm; B — creation of a “cushion” in the submucosal layer using solution injection; C — section of the mucous membrane and the edge of the epithelial neoplasm; D — entrance to the submucosal layer; E — dissection process in the submucosal layer; F — removal of a flap of the mucous membrane with an epithelial neoplasm

Рисунок 2. Эндоскопическая мукозэктомия с диссекцией в подслизистом слое (ESD): А — эпителиальное новообразование; В — создание «подушки» в подслизистом слое с помощью инъекции раствора; С — разрез слизистой оболочки и края эпителиального новообразования; D — вход в подслизистый слой; Е — процесс диссекции в подслизистом слое; F — извлечение лоскута слизистой оболочки с эпителиальным новообразованием

Table 2. Data by group (EMR and ESD) on duration of intervention, size of tumors, number of relapses and clips used to close defects

Таблица 2. Данные по группам (EMR и ESD) по продолжительности вмешательства, размерам новообразований, количеству рецидивов и затраченных клипс для закрытия дефектов

Characteristic / Признак	EMR (n = 48)	ESD (n = 48)	p
Operation time, $M \pm SD$, min Время проведения операции, $M \pm SD$, мин.	52.6 $\pm$ 34.4	143.6 $\pm$ 102.9	< 0.0001*
Size of EN, $M \pm SD$, mm Размер ЭН, $M \pm SD$, мм	33.1 $\pm$ 13.5	41.6 $\pm$ 15	0.0027*
Clips, Me [Q1; Q3], number of pcs. Клипсы, Me [Q1; Q3], кол-во шт.	3 [0; 4]	4 [0.5; 6]	0.0407*
Recurrent neoplasm Рецидивное новообразование	2	0	0.0006*

Note: EN — epithelial neoplasm; $M \pm SD$ — mean value $\pm$ standard deviation; Me [Q1; Q3] — median [interquartile range]; * — changes in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание: ЭН — эпителиальное новообразование; $M \pm SD$ — среднее значение $\pm$ среднеквадратическое отклонение; Me [Q1; Q3] — медиана [интерквартильный размах]; * — изменения показателей статистически значимы ($p < 0.05$).

In the ESD group, one patient (2 %) had a late complication (perforation of the bowel wall with subsequent peritonitis) requiring emergency surgery in a similar scope.

There were no statistically significant disparities in the occurrence of late complications among the cohorts ($p = 0.9999$). No deaths were reported.

During a thorough examination of all 96 post-operative gross specimens, it was observed that 63

(65.6 %) epithelial neoplasms were successfully removed en bloc, while 33 (34.3 %) ones were removed in fragments. Examination of five epithelial neoplasms (5.2 %) revealed the presence of coagulated tissue along the resection margin, preventing an unequivocal determination of the completeness of removal. As a result, it was concluded that there was a positive horizontal resection margin, or R1. Thus, 60.4 % or 58 out of 96 cases can be classified

Table 3. Data on intraoperative complications depending on the method of removal

Таблица 3. Данные по интраоперационным осложнениям в зависимости от метода удаления

Characteristic / Признак	EMR (n = 48)	ESD (n = 48)	p
Time of the bleeding arrest, Me [Q1; Q3], min Время остановки кровотечения, Me [Q1; Q3], мин.	0 [0; 1.5]	3.5 [0; 5.5]	0.0012*
Intraoperative complications (bleedings and perforations), abs. (%) Интраоперационные осложнения (кровотечения и перфорации), абс. (%)	15 (31.3)	33 (68.7)	0.0005*
Intraoperative bleedings, abs. (%) Интраоперационные кровотечения, абс. (%)	11 (22.9)	25 (52.1)	0.0061*
Intraoperative perforations, abs. (%) Интраоперационные перфорации, абс. (%)	4 (8.3)	6 (12.5)	0.7401

Note: Me [Q1; Q3] – median [interquartile range]; * – changes in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

Примечание: Me [Q1; Q3] – медиана [интерквартильный размах]; * – изменения показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

as R0 resections with negative tumor margins based on clear morphological evidence.

In the EMR group, resected adenoma was fragmented in 33 out of 48 cases (68.7%), making it impossible to determine the radicalism of removal along the horizontal edge through morphological assessment.

In cases of fragmentary removal (pEMR), an attempt was made to recreate a whole gross specimen (“assembling a jigsaw puzzle”) with each fragment fixed to the substrate.

The final pathomorphological report reveals that 89 out of 96 (92.7%) epithelial neoplasms were adenomas of varying structures. Serrated neoplasms were detected in 6 cases (6.2%), while adenocarcinoma, the malignant neoplasm, was found in 1 patient (1.1%). In most cases (84 tumors, 88.4%) low or absent (sessile serrated neoplasms) dysplasia was present. However, 11 cases (11.6%) had severe epithelial dysplasia. Table 4 displays the results of the pathological examination.

The final histological report indicated that only one case (1.1%) was identified as having high-grade adenocarcinoma. Taking into account the type of differentiation, the location of the tumor within the mucosa layer, the absence of its tissue at the resection margins (R0), the absence of lymphatic and vascular invasion (LV–), the multi-disciplinary team recognized the operation as radical.

Local recurrence of adenoma in the scar area occurred in two cases (4.1%) when using fragmentary resection (pEMR) for removal. However, no relapses were observed after en bloc removal in both EMR and ESD groups.

All patients with recurrent tumors underwent repeated endoscopic resection procedures, including cold snare resection and EMR, with additional

argon plasma ablation of the wound edges. The subsequent control endoscopic examination revealed no signs of disease recurrence. The median follow-up for both groups was 18 months with a range of 12 to 36 months.

Discussion of the results

Endoscopic loop electrosurgical excision of polypoid (pedunculated and sessile, broad-based) epithelial neoplasms of the colon has been the optimal method for treating this pathology for many years. The ease with which the method can be mastered, coupled with the low cost and high efficiency of the intervention in centers where endoluminal endoscopy is well-developed have made it possible to virtually completely exclude “major” surgery from the planned treatment of epithelial tumors [11].

However, loop electrosurgical excision did not prove to be significantly advantageous over abdominal surgery in treating large flat, laterally spreading tumors (LST). This is due to a lower incidence of R0 resections, higher number of disease relapses, and increased complication rates compared to routine polypectomy.

A recently developed technique for excising tumors through endoscopy, known as mucosectomy with submucosal dissection, has led to higher rates of R0 resections in the treatment of large lateral spreading tumors (LSTs) using intraluminal endoscopy. ESD combines the low traumatic potential of endoluminal endoscopic procedures with the adequate radicalism found in surgical interventions. Moreover, submucosal dissection yields benefits over both loop resection and “major” surgery.

Table 4. Characteristics of epithelial neoplasms based on pathological examination of postoperative specimens

Таблица 4. Характеристика эпителиальных новообразований на основании патоморфологического исследования послеоперационных препаратов

Tumor characteristics Характеристика опухоли	Epithelial neoplasms Эпителиальные новообразования (n = 96)	
	abs. / абс.	%
Morphological structure of the tumor / Морфологическая структура опухоли		
Tubular / Тубулярная	21	21.8
Tubulovillous / Тубулярно-ворсинчатая	67	69.8
Tubular-papillary / Тубулярно-папиллярная	1	1.1
Serrated neoplasm / Зубчатое новообразование	3	3.1
Traditional serrated tumor / Традиционная зубчатая	3	3.1
Adenocarcinoma (G1) / Аденокарцинома (G1)	1	1.1
Degree of epithelial dysplasia / Степень дисплазии эпителия		
Without dysplasia / mild dysplasia Без дисплазии / легкая дисплазия	84	88.4
Severe dysplasia / Тяжелая дисплазия	11	11.6

ESD is characterized by a lower frequency of relapses and also allows for obtaining a gross specimen for a full histological examination en bloc, thereby facilitating morphological assessment of the resection completeness and progression risk factors in case of adenoma malignancy [12]. ESD yields better outcomes than “traditional” surgery when applied selectively to suitable patients. The endoscopic method does not have severe complications such as anastomotic suture leaks and intra-abdominal bleeding, resulting in increased hospitalization and treatment costs. ESD pertains to organ-preserving interventions, and therefore patient quality of life is usually not affected, while adequate clinical outcomes are maintained [13].

Meanwhile, ESD presents a challenging to master technique for removing flat neoplasms using endoscopy, features a long learning curve and has slightly more complications when compared to traditional snare electrosurgical excision [14].

Important components of the success of any endoscopic operation are numerous factors, including the specialist's experience, quality of equipment, anesthesia, material supply of consumables, preparation of the colon for intervention, and the presence of fibrosis in the submucosal layer after a biopsy or previously performed resection interventions. ESD is particularly challenging and relies heavily on these factors. When performing ESD in the intestine, intravenous anesthesia based on propofol (Diprivan) is typically used along with analgesics as needed. In rare cases, spinal anesthesia may be employed. Our department is equipped with high-quality endoscopic equipment and a

sufficient amount of consumables, staff have undergone training and gained experience. All of the aforementioned allowing for the successful completion of complex and lengthy interventions with minimal complications.

Some studies have reported that the technical difficulty of ESD is significantly impacted by poor endoscope maneuverability and severe submucosal fibrosis [15–17]. While it is not feasible to predict fibrosis in the submucosal layer with a high likelihood before surgery, several known risk factors exist. These factors include a prior forceps biopsy or removal attempt, as well as a large neoplasm size with a pronounced exophytic component. Rough fibrosis of the submucosal layer rated F2 (severely pronounced) during an ESD procedure was observed in 21 cases, constituting 44 % of observations in our study. Dissection was carried out in all cases, however, the duration of the intervention increased along with the risk of possible complications.

Based on the results obtained, the intraoperative perforation rate for ESD in our study was 12.5 %, which is comparable to the rates reported in a previous meta-analysis with a similar highest perforation rate of 12 % [18]. Although this rate is higher than that observed in large Japanese centers [19–21], where it corresponds to approximately 6 %, it is comparable to data from other countries [22–24]. However, intraoperative perforations that are successfully covered with clips do not require additional surgical activity and therefore are not significant. On the other hand, delayed perforations play a significant role as they often require

extensive surgical interventions, including bowel resection, debridement and drainage of the abdominal cavity. Such complication occurred in 2 (2%) patients, with one being in each group.

Although the average neoplasm size in the EMR group was smaller than in the ESD group, local recurrence rates were significantly higher in the resection group, with 2 recurrences compared to 0. However, repeated endoscopic resection during the observation phase led to complete neoplasm removal without the need for surgery.

Currently, the quantity and quality of endoscopic interventions are steadily increasing in both Russia and across the globe. Colleagues in related specialties, including therapy, surgery, and coloproctology, are being introduced to the

results of the endoscopic service, which enables us to redirect a portion of patient flow to a gentler, organ-preserving endoscopic treatment. However, it is imperative to discuss the proposed intervention's scope in multi-disciplinary teams involving specialists. The type of endoscopic intervention (EMR, pEMR, ESD) is still open to debate, given the diverse treatment approaches across various healthcare systems and capabilities of endoscopic and surgical departments in specific clinics. The systematic application of these approaches and the development of robust national guidelines will enhance recurrence-free survival rates while simultaneously ensuring an acceptable quality of life in conjunction with feasible economic interventions.

References / Литература

1. Winawer S.J., Zauber A.G., Ho M.N., O'Brien M.J., Gottlieb L.S., Sternberg S.S., et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977–81. DOI: 10.1056/NEJM199312303292701
2. Zauber A.G., Winawer S.J., O'Brien M.J., Lansdorp-Vogelaar I., van Ballegooijen M., Hankey B.F., et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med.* 2012;366(8):687–96. DOI: 10.1056/NEJMoa1100370
3. Tada M., Murata M., Murakami F., Shimada M., Mizumachi M., Arima K., et al. Development of the strip-off biopsy. *Gastroenterol Endosc.* 1984;26(6):833–9. DOI: 10.11280/gee1973b.26.833
4. Kakushima N., Fujishiro M. Endoscopic submucosal dissection for gastrointestinal neoplasms. *World J Gastroenterol.* 2008;14(19):2962–7. DOI: 10.3748/wjg.14.2962
5. Dumoulin F.L., Hildenbrand R. Endoscopic resection techniques for colorectal neoplasia: Current developments. *World J Gastroenterol.* 2019;25(3):300–7. DOI: 10.3748/wjg.v25.i3.300
6. Uraoka T., Takizawa K., Tanaka S., Kashida H., Saito Y., Yahagi N., et al. Guidelines for colorectal cold polypectomy (supplement to “Guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection”). *Dig Endosc.* 2022;34(4):668–75. DOI: 10.1111/den.14250
7. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Bastiaansen B.A.J., Bhandari P., Bisschops P., Bourke M.J., et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial gastrointestinal lesions: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2022. *Endoscopy.* 2022;54(6):591–622. DOI: 10.1055/a-1811-7025
8. Халин К.Д., Агапов М.Ю., Зверева Л.В. Диагностическая ценность предоперационной биопсии в дифференциальной диагностике эпителиальных образований толстой кишки. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2018;1:41–3. [Khalin K.D., Agapov M.Yu., Zvereva L.V. Diagnostic value of preoperative biopsy in differential diagnosis of epithelial colorectal tumors. *Pacific Medical Journal.* 2018;1:41–3. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2018.1.41-43
9. Jung J.S., Hong J.Y., Oh H.H., Kweon S.S., Lee J., Kim S.W., et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for colorectal laterally spreading tumors with advanced histology. *Surg Endosc.* 2019;33(8):2562–71. DOI: 10.1007/s00464-018-6550-0
10. *Digestive system tumors. WHO classification of tumors editorial board.* 5th ed. Vol. 1. Lyon (France), 2019.
11. Saito Y., Yamada M., So E., Abe S., Sakamoto T., Nakajima T., et al. Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery. *Dig Endosc.* 2014;26(Suppl 1):S2–61. DOI: 10.1111/den.12196
12. Fukami N. Surgery versus endoscopic mucosal resection versus endoscopic submucosal dissection for large polyps: Making sense of when to use which approach. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics N Am.* 2019;29(4):675–685. DOI: 10.1016/j.giec.2019.06.007
13. Witjes C.D.M., Patel A.S., Shenoy A., Boyce S., East J.E., Cunningham C. Oncological outcome after local treatment for early stage rectal cancer. *Surg Endosc.* 2022;36(1):489–97. DOI: 10.1007/s00464-021-08308-1
14. Jeon H.H., Lee H.S., Youn Y.H., Park J.J., Park H. Learning curve analysis of colorectal endoscopic submucosal dissection (ESD) for laterally spreading tumors by endoscopists experienced in gastric ESD. *Surg Endosc.* 2016;30(6):2422–30. DOI: 10.1007/s00464-015-4493-2
15. De Ceglie A., Hassan C., Mangiavillano B., Matsuda T., Saito Y., Ridola L., et al. Endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection for colorectal lesions: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;104:138–55. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2016.06.008
16. Hayashi N., Tanaka S., Nishiyama S., Terasaki M., Nakadoi K., Oka S., et al. Predictors of incomplete resection and perforation associated with endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Gastrointest Endosc.* 2014;79(3):427–35. DOI: 10.1016/j.gie.2013.09.014
17. Sato K., Ito S., Kitagawa T., Kato M., Tominaga K., Suzuki T., et al. Factors affecting the technical difficulty and clinical outcome of endoscopic submucosal dissection for colorectal tumors. *Surg Endosc.* 2014;28(10):2959–65. DOI: 10.1007/s00464-014-3558-y
18. Russo P., Barbeiro S., Awadie H., Libânio D., Dinis-Ribeiro M., Bourke M. Management of colorectal laterally spreading tumors: A systematic review and meta-analysis. *Endosc Int Open.* 2019;7(2):E239–59. DOI: 10.1055/a-0732-487
19. Saito Y., Sakamoto T., Fukunaga S., Nakajima T., Kiriya S., Matsuda T. Endoscopic submucosal dissection (ESD) for colorectal tumors. *Dig Endosc.* 2009;21(Suppl 1):S7–12. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2009.00870.x
20. Kuroki Y., Hoteya S., Mitani T., Yamashita S., Kikuchi D., Fujimoto A., et al. Endoscopic submucosal dissection for residual/locally recurrent lesions after endoscopic therapy for colorectal tumors. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(11):1747–53. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2010.06331.x

21. Toyonaga T., Man-i M., Fujita T., East J.E., Nishino E., Ono W., et al. Retrospective study of technical aspects and complications of endoscopic submucosal dissection for laterally spreading tumors of the colorectum. *Endoscopy*. 2010;42(9):714–22. DOI: 10.1055/s-0030-1255654
22. Lee E.J., Lee J.B., Choi Y.S., Lee S.H., Lee D.H., Kim D.S., et al. Clinical risk factors for perforation during endoscopic submucosal dissection (ESD) for large-sized, nonpedunculated colorectal tumors. *Surg Endosc*. 2012;26(6):1587–94. DOI: 10.1007/s00464-011-2075-5
23. Kim E.S., Cho K.B., Park K.S., Lee K.I., Jang B.K., Chung W.G., et al. Factors predictive of perforation during endoscopic submucosal dissection for the treatment of colorectal tumors. *Endoscopy*. 2011;43(7):573–8. DOI: 10.1055/s-0030-1256339
24. Lim X.C., Nistala K.R.Y., Ng C.H., Lin S.Y., Tan D.J.H., Ho K.Y., et al. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for colorectal polyps: A meta-analysis and meta-regression with single arm analysis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(25):3925–39. DOI: 10.3748/wjg.v27.i25.3925

Information about the authors

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, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-5638>

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, bld. 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, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5685-8784>

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, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

Сведения об авторах

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>

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>

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>

Submitted: 02.06.2023 Accepted: 31.07.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 02.06.2023 Принята: 31.07.2023 Опубликовано: 30.08.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Цитокины при циррозе печени (их значение в оценке активности и декомпенсации)

Г.К. Мироджов, С.Д. Пулатова*

ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель исследования: изучить роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе и прогрессировании цирроза печени.

Материалы и методы. Материалом исследования служили данные клинико-инструментальных, биохимических, вирусологических исследований 109 пациентов с циррозом печени различной этиологии, находившихся на стационарном лечении в клинике ГУ «Институт гастроэнтерологии» в отделении гепатологии. Диагноз основного заболевания устанавливали согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений (2021), декомпенсированный цирроз устанавливали по шкале Чайлда — Пью (1996). Возраст больных колебался от 17 до 79 лет ($36,9 \pm 0,8$ года), мужчин было 55, женщин — 54.

Результаты. Среди обследованных пациентов компенсированный цирроз печени (класс А) по Чайлду — Пью выявлен у 18 чел., субкомпенсированный (класс В) — у 14, декомпенсированный (класс С) — у 77 чел. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с циррозом печени класса А по шкале Чайлда — Пью показало, что уровни фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина-2 и интерлейкина-6 были достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами. У больных с циррозом печени класса В уровень ФНО- α был равен $75,0 \pm 4,5$ пг/мл ($p < 0,001$), интерлейкина-2 — $328,7 \pm 23,9$ пг/мл ($p < 0,05$), интерлейкина-6 — $95,4 \pm 7,7$ пг/мл ($p < 0,001$). При декомпенсированной стадии цирроза класса С происходит огромный выброс провоспалительных цитокинов — содержание ФНО- α увеличивалось в 80 раз, а интерлейкина-2 — более чем в 60 раз.

Выводы. При циррозе печени имеет место значительное нарушение синтеза провоспалительных цитокинов, что проявляется резким повышением содержания ФНО- α , интерлейкина-2 и интерлейкина-6. Высокий уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при циррозе печени коррелирует с активностью и степенью декомпенсации, что свидетельствует об их важной роли в патогенезе и прогрессировании патологического процесса.

Ключевые слова: цирроз печени, провоспалительные и противовоспалительные цитокины

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мироджов Г.К., Пулатова С.Д. Цитокины при циррозе печени (их значение в оценке активности и декомпенсации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):24–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-24-29>

Cytokines in Liver Cirrhosis (Their Importance in Assessing Activity and Decompensation)

Giesiddin K. Mirodzhov, Saodat D. Pulatova*

Institute of Gastroenterology, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Aim: studying the role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of liver cirrhosis progression.

Materials and methods. The material of the study was the data of clinical-instrumental, biochemical, virological studies of 109 patients with liver cirrhosis of various etiology, who were hospitalized in the clinic of the Institute of Gastroenterology (Dushanbe, Republic of Tajikistan). The diagnosis of the underlying disease was established according to the clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of liver fibrosis and cirrhosis and their complications (2021); decompensated liver cirrhosis was established according to the 1996 Child — Pugh classification. The age of the patients ranged from 17 to 79 years (36.9 ± 0.8 years), there were 55 men and 54 women.

Results. Among the examined patients, compensated liver cirrhosis (Class A) according to Child — Pugh was detected in 18 persons, subcompensated (Class B) — in 14, decompensated (Class C) — in 77. The study of the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood serum of patients with Class A liver cirrhosis showed, that levels of tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-2, interleukin-6 were statistically higher compared to healthy individuals, while the concentration of anti-inflammatory interleukin-10 was lower (30.7 ± 4.7 pg/mL) in comparison with the control group. In patients with Class B liver cirrhosis, the level of TNF- α increased to 75.0 ± 4.5 pg/mL ($p < 0.001$), interleukin-2 — to 328.7 ± 23.9 pg/mL ($p < 0.05$), and interleukin-6 — to 95.4 ± 7.7 pg/mL ($p < 0.001$). Serum interleukin-10 decreased compared with the control group (23.1 ± 2.8 pg/mL; $p > 0.05$). At the decompensated stage of Class C cirrhosis, a huge release of pro-inflammatory cytokines occurs — the content of TNF- α increases by 80 times, of interleukin-2 — by more than 60 times, as for interleukin-10, its content is progressively reduced.

Conclusion. In liver cirrhosis, there is a significant disruption in the synthesis of pro-inflammatory cytokines, which is manifested by a sharp increase in the content of TNF- α , interleukin-2 and interleukin-6. High levels of proinflammatory cytokines in blood serum in liver cirrhosis correlate with the activity and degree of decompensation, which indicates their important role in the pathogenesis and progression of the pathological process.

Keywords: liver cirrhosis, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Mirodzhov G.K., Pulatova S.D. Cytokines in Liver Cirrhosis (Their Importance in Assessing Activity and Decompensation). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):24–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-24-29>

Введение

Цирроз печени остается важнейшей медико-социальной и экономической проблемой века и занимает ведущее место в структуре заболеваний органов пищеварения. Актуальность проблемы цирроза печени связана с высоким его распространением у лиц молодого трудоспособного возраста, отсутствием эффективных методов лечения и грозными осложнениями, такими как кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, асцит-перитонит, печеночная кома, которые становятся основной причиной летального исхода [1–3].

В некоторых научных исследованиях показано, что цитокины принимают большое участие в развитии некротизационного процесса в гепатоцитах с развитием фиброза печени [4–7].

В настоящее время накоплен достаточно большой научный материал об участии фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в развитии иммунопатологических процессов, способствующих прогрессированию цирроза печени [8–11]. В то же время все еще не выявлено значение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии декомпенсации цирроза и его тяжелых осложнений.

Все это диктует необходимость изучения роли провоспалительных цитокинов в патогенезе декомпенсации цирроза печени и его осложнений.

Цель исследования: изучить роли провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе и прогрессировании цирроза печени.

Материалы и методы

Материалом проспективного исследования служили данные клинико-инструментальных, биохимических, вирусологических исследований 109 пациентов с циррозом печени различной этиологии,

которые были госпитализированы в клинику ГУ «Институт гастроэнтерологии» (г. Душанбе, Республика Таджикистан). Диагноз основного заболевания был выставлен согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений 2021 года [8]. Возраст больных колебался от 17 до 79 лет ($36,9 \pm 0,8$ года), мужчин было 55, а женщин — 54.

В контрольную группу были включены 16 здоровых лиц (сотрудники ГУ «Институт гастроэнтерологии»), которым также проводились клинико-биохимические и инструментальные методы исследования. Сывороточные уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-2, интерлейкин-6, интерлейкин-10) были определены методом твердофазного иммуноферментного анализа в «сэндвич»-варианте. При этом для получения результатов исследований были использованы реагенты ЗАО «Вектор-Бест» (Россия): «Интерлейкин-2 ИФА-Бест»; «Интерлейкин-6 ИФА-Бест»; «Интерлейкин-10 ИФА-Бест»; «ФНО- α ИФА-Бест». Уровни цитокинов в контрольной группе находились на нижней границе чувствительности метода и варьировали от 1 до 11 пг/мл (в среднем 0,6–0,7 пг/мл).

Результаты исследования

Среди обследованных пациентов компенсированный цирроз печени (класс А) по Чайлду — Пью выявлен у 18 чел., субкомпенсированный (класс В) — у 14, декомпенсированный (класс С) — у 77. Распределение обследованных пациентов по этиологии цирроза печени показано в таблице 2.

Таблица 1. Распределение обследованных пациентов с циррозом печени по возрасту и полу ($n = 109$)Table 1. Distribution of examined patients with liver cirrhosis by age and gender ($n = 109$)

Класс цирроза печени по Чайлду — Пью Liver cirrhosis class according to Child — Pugh	Возраст, лет / Age, years													
	<20		20–29		30–39		40–49		50–59		60–69		70–79	
	м / m	ж / f	м / m	ж / f	м / m	ж / f	м / m	ж / f	м / m	ж / f	м / m	ж / f	м / m	ж / f
A ($n = 18$)	1	—	3	2	2	4	1	3	—	2	—	—	—	—
B ($n = 14$)	1	—	1	1	5	1	2	3	—	—	—	—	—	—
C ($n = 77$)	1	—	2	1	14	10	17	15	5	4	4	2	2	—

Примечание: м — мужчины; ж — женщины.

Note: m — males; f — females.

Таблица 2. Общая характеристика обследованных пациентов с циррозом печени по этиологии ($n = 109$)Table 2. General characteristics of the examined patients with liver cirrhosis by etiological factor ($n = 109$)

Класс цирроза печени по Чайлду — Пью Liver cirrhosis class according to Child — Pugh	Этиологический фактор / Etiological factor				
	ВГВ HBV	ВГС HCV	ВГВ + ВГС HBV + HDV	ВГВ + Этанол HCV + Ethanol	%
A ($n = 18$)	5	5	7	1	16,5
B ($n = 14$)	2	3	7	2	12,8
C ($n = 77$)	16	18	41	2	70,6
Всего / Total	23	26	55	5	100

Примечание: ВГВ — вирус гепатита В; ВГС — вирус гепатита С.

Note: HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus.

Нами изучены уровни сывороточных провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина-2 и интерлейкина-6) и противовоспалительного цитокина интерлейкин-10 у пациентов с циррозом печени различной этиологии класса А (компенсированная стадия) согласно классификации Чайлда — Пью. Были обследованы 18 пациентов (11 женщин, 7 мужчин) в возрасте от 21 года до 74 лет (средний возраст — $47,3 \pm 2,4$ года) с циррозом печени.

Биохимическое исследование сыворотки крови пациентов с циррозом печени класса А выявило повышение уровней ферментов процесса переаминования при одновременном достоверном снижении содержания общего белка за счет альбуминовой фракции и протромбинового индекса (табл. 3).

Исследование содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с циррозом печени класса А по Чайлду — Пью у 18 обследованных показало, что уже в стадии компенсации заболевания уровень провоспалительных цитокинов по сравнению с показателями в контрольной группе достоверно повышается. Так, уровень ФНО- α , интерлейкина-2 (ИЛ-2) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у пациентов с циррозом печени класса А был достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами. В то же время

концентрация противовоспалительного ИЛ-10 в сыворотке крови этих пациентов была ниже ($30,7 \pm 4,7$ пг/мл) по сравнению с контрольными лицами (табл. 4).

Сывороточные провоспалительные цитокины (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-2) и противовоспалительный ИЛ-10 были изучены у 14 пациентов (9 мужчин, 5 женщин) в возрасте от 24 до 70 лет (средний возраст — $46,6 \pm 2,5$ года) с циррозом печени класса В (субкомпенсированный) по Чайлду — Пью. Исследование показало статистически значимое снижение ($p < 0,01$) уровней альбумина ($33,6 \pm 1,5$ г/л) и протромбинового индекса ($59,7 \pm 2,0$ %) по сравнению с контрольной группой ($42,8 \pm 0,7$ г/л; $90,1 \pm 1,2$ %). Наблюдалось повышение активности АЛТ ($41,8 \pm 3,8$ Ед./л) и АСТ ($34,4 \pm 3,6$ Ед./л) по сравнению с показателями здоровых лиц ($28,4 \pm 1,3$ и $23,3 \pm 1,4$ Ед./л соответственно) (табл. 3).

Исследование сывороточной концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с циррозом печени класса В по Чайлду — Пью показало достоверное повышение всех изучаемых показателей. Так, уровень ФНО- α повысился до $75,0 \pm 4,5$ пг/мл ($p < 0,001$), ИЛ-2 — до $328,7 \pm 23,9$ пг/мл ($p < 0,05$), а ИЛ-6 — до $95,4 \pm 7,7$ пг/мл ($p < 0,001$). Сывороточный

Таблица 3. Биохимические показатели сыворотки крови обследованных пациентов с циррозом печени ($M \pm m$)

Table 3. Biochemical parameters of blood serum of examined patients with liver cirrhosis ($M \pm m$)

Показатели Parameters	Здоровые лица Healthy persons ($n = 16$)	Класс цирроза печени по Чайлду — Пью Liver cirrhosis class according to Child — Pugh		
		A ($n = 18$)	B ($n = 14$)	C ($n = 77$)
АСТ, Ед./л AST, U/L	$23,3 \pm 1,4$	$45,9 \pm 4,7$ $p_1 < 0,01$	$34,4 \pm 3,6$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$51,6 \pm 6,0$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
АЛТ, Ед./л ALT, U/L	$28,4 \pm 1,3$	$53,9 \pm 5,8$ $p_1 < 0,01$	$41,8 \pm 3,8$ $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$	$67,4 \pm 9,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	$13,5 \pm 0,7$	$23,4 \pm 2,6$ $p_1 > 0,05$	$38,5 \pm 1,8$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,01$	$56,3 \pm 5,6$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
Альбумин, г/л Albumin, g/L	$42,8 \pm 0,7$	$38,5 \pm 1,3$ $p_1 > 0,05$	$33,6 \pm 1,5$ $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	$27,1 \pm 0,7$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index, %	$90,1 \pm 1,2$	$77,3 \pm 2,8$ $p_1 < 0,05$	$59,7 \pm 2,0$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	$40,3 \pm 1,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 < 0,05$

Примечание: АСТ — аспаргатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; p_1 — статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых (по H -критерию Краскела — Уоллиса); p_2 — статистическая значимость различий по сравнению с данными группы пациентов с циррозом печени класса А по Чайлду — Пью; p_3 — статистическая значимость различий по сравнению с данными группы пациентов с циррозом печени класса В по Чайлду — Пью.

Note: AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; p_1 — statistical significance of differences compared with data from healthy people (according to the Kruskal — Wallis H test); p_2 — statistical significance of differences compared with data from the group of patients with Child — Pugh class A liver cirrhosis; p_3 — statistical significance of differences compared with data from a group of patients with Child — Pugh class B liver cirrhosis.

показатель противовоспалительного ИЛ-10 снизился по сравнению с контрольной группой и составил $23,1 \pm 2,8$ пг/мл ($p > 0,05$).

Биохимические показатели и провоспалительные цитокины были также изучены в сыворотке крови 77 пациентов (32 женщин, 45 мужчин) в возрасте от 21 года до 74 лет (средний возраст — $47,3 \pm 2,4$ года) с циррозом печени различной этиологии в стадии декомпенсации (класс С по Чайлду — Пью).

Исследование выявило достоверное повышение уровня билирубина ($56,3 \pm 5,6$ мкмоль/л; $p < 0,001$), ферментов процесса переаминирования — АСТ ($51,6 \pm 6,0$ Ед./л; $p < 0,001$) и АЛТ ($67,4 \pm 9,5$ Ед./л; $p < 0,001$) по сравнению с показателями группы контроля. При этом наблюдалось достоверное снижение уровня альбумина ($27,3 \pm 0,7$ г/л; $p < 0,001$) и протромбинового индекса ($40,3 \pm 1,3$ %; $p < 0,001$) по сравнению со здоровыми лицами (табл. 3).

Анализ уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с циррозом печени класса С показал статистически значимое повышение содержания ФНО- α ($85,8 \pm 6,5$ пг/мл; $p < 0,001$),

ИЛ-2 ($440,0 \pm 12,1$ пг/мл; $p < 0,001$), ИЛ-6 ($162,7 \pm 11,8$ пг/мл; $p < 0,001$) по сравнению с показателями контрольной группы. При этом сывороточный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 продолжал снижаться и составил $20,1 \pm 1,6$ пг/мл ($p > 0,05$) (табл. 4).

Обсуждение

При циррозе печени уже в стадии компенсации наблюдается тенденция к повышению активности ферментов переаминирования на фоне снижения содержания общего белка, альбуминовой его фракции и протромбинового индекса. При этом одновременно происходит повышение уровня провоспалительных цитокинов, которые могут способствовать дальнейшему прогрессированию цирроза печени. При циррозе печени в стадии субкомпенсации (класс В по Чайлду — Пью) наряду с некоторым повышением уровня билирубина и снижением протромбинового индекса, которые указывают на начальные проявления декомпенсации, отмечается умеренное повышение активности ферментов процесса переаминирования, которые свидетельствуют

Таблица 4. Содержание сывороточных цитокинов у обследованных пациентов с циррозом печени ($M \pm m$)Table 4. Content of serum cytokines in examined patients with liver cirrhosis ($M \pm m$)

Цитокины Cytokines	Здоровые лица Healthy persons ($n = 16$)	Класс цирроза печени по Чайлду — Пью Liver cirrhosis class according to Child — Pugh		
		A ($n = 18$)	B ($n = 14$)	C ($n = 77$)
ФНО- α , пг/мл TNF- α , pg/mL	$1,2 \pm 0,1$	$53,8 \pm 4,0$ $p_1 < 0,01$	$75,0 \pm 4,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	$85,8 \pm 6,5$ $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$
ИЛ-2, пг/мл IL-2, pg/mL	$5,7 \pm 0,4$	$313,5 \pm 12,8$ $p_1 < 0,05$	$328,7 \pm 23,9$ $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	$440,0 \pm 12,1$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$
ИЛ-6, пг/мл IL-6, pg/mL	$3,5 \pm 0,4$	$30,5 \pm 1,8$ $p_1 > 0,05$	$95,4 \pm 7,7$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$162,7 \pm 11,8$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/mL	$32,3 \pm 4,7$	$30,7 \pm 4,7$ $p_1 < 0,05$	$23,1 \pm 2,8$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$	$20,1 \pm 1,6$ $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,001$ $p_3 > 0,05$

Примечание: ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа; ИЛ — интерлейкин; P_1 — статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых (по H -критерию Краскела — Уоллиса); P_2 — статистическая значимость различий по сравнению с данными группы пациентов с циррозом печени класса А по Чайлду — Пью; P_3 — статистическая значимость различий по сравнению с данными группы пациентов с циррозом печени класса В по Чайлду — Пью.
Note: TNF- α — tumour necrosis factor alpha; IL — interleukin; P_1 — statistical significance of differences compared with data from healthy people (according to the Kruskal — Wallis H test); P_2 — statistical significance of differences compared with data from the group of patients with Child — Pugh class A liver cirrhosis; P_3 — statistical significance of differences compared with data from a group of patients with Child — Pugh class B liver cirrhosis.

об активности процесса. Результаты проведенного исследования показали, что уровень провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6) у больных циррозом печени класса В достоверно повышен, а концентрация противовоспалительного цитокина ИЛ-10 снижается [7]. При декомпенсированной стадии цирроза класса С происходит огромный выброс провоспалительных цитокинов — содержание ФНО- α повышается в 80 раз, ИЛ-2 — более чем в 100 раз и ИЛ-6 — более 60 раз; что касается ИЛ-10, то его содержание прогрессивно снижается. Следовательно, по уровню провоспалительных цитокинов можно судить не только о степени активности воспалительного процесса, но и о декомпенсации.

Литература / References

1. Левитан Б.Н., Астахин А.В., Левитан Г.Б. Фактор некроза опухоли и его растворимые рецепторы II типа при хронических гепатитах и циррозах печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2(138):62–6. [Levitan B.N., Astakhin A.V., Levitan G.B. Tumor necrosis factor and its soluble type II receptors in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;2(138):62–6. (In Russ.)].
2. Миродзhev Г.К., Одинаев Р.И., Саттарова М.И. Цитокины при хроническом гепатите С. *Клиническая медицина*. 2009;87(2):13–7. [Mirodzhev G.K., Odinaev R.I.,

Выводы

1. При циррозе печени происходит значительное нарушение синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, которое проявляется резким повышением содержания ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-6 с одновременным снижением уровня ИЛ-10 в сыворотке крови.
2. Высокий уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при циррозе печени коррелирует с активностью и степенью декомпенсации, что свидетельствует о важной их роли в патогенезе и прогрессировании процесса.
3. Исследование провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови при циррозе печени имеет важное значение для диагностики и прогноза декомпенсации патологического процесса.

- Sattarova M.I. Cytokines in chronic hepatitis C. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2009;87(2):13–7 (In Russ.)].
3. Скуратов А.Г., Лызинов А.Н., Воронев Е.В., Осипкина О.В. Уровень интерлейкина-6 как показатель тяжести цирроза печени и портальной гипертензии. *Проблемы здоровья и экологии*. 2016;4:110–4. [Skuratov A.G., Lyzinov A.N., Voronov E.V., Osipkina O.V. Interleukin-6 as an indicator of severity of liver cirrhosis and portal hypertension. *Health and Ecology Issues*. 2016;4:110–4. (In Russ.)]. DOI: 10.51523/2708-6011.2016-13-4-24

4. González-Flores D., Rodríguez A.B., Pariente J.A. TNF-induced apoptosis in human myeloid cell lines HL-60 and K562 is dependent of intracellular ROS generation. *Mol Cell Biochem.* 2014;390(1–2):281–7. DOI: 10.1007/s11010-014-1979-5
5. Goral V., Atayan Y., Kaplan A. The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokines levels: What is role of tumor necrosis factor? *Hepatogastroenterology.* 2011;58(107–108):943–8.
6. Барановский А.Ю., Марченко Н.В., Мителглик У.А., Райхельсон К.Л. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунных поражений печени: нерешенная проблема. *Практическая медицина.* 2014;1(77):14–9. [Baranovskiy A.Yu., Marchenko N.V., Mitelglik U.A., Raykhelson K.L. The role of alpha tumor necrosis factor in the development of autoimmune liver disease: A recurring problem. *Practical medicine.* 2014;1(77):14–9. (In Russ.)].
7. Щекотова А.П., Булатова И.А., Падушева С.В. Печеночные синдромы и показатели цитокинов у больных с циррозом печени. *Пермский медицинский журнал.* 2019;36(5):27–34. [Schekotova A.P., Bulatova I.A., Padusheva S.V. Hepatic syndromes and cytokine indices in patients with hepatic cirrhosis. *Perm Medical Journal.* 2019;36(5):27–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj36527-34
8. 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.)].
9. Куликов В.Е., Тонеева М.А., Емелина Т.А., Антонова Э.Р., Корнилова В.А. Цитокиновый статус больных циррозом печени вирусной этиологии. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2015;3(34):95–7. [Kulikov V.E., Toneeva M.A., Emelina T.A., Kornilova V.A., Antonova E.R. Cytokine status of patients with liver cirrhosis of viral etiology. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal.* 2015;3(34):95–7. (In Russ.)].
10. Мироджов Г.К., Аvezов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени. *Клиническая медицина.* 2012;90(1):47–9. [Mirodzhov G.K., Avezov S.A., Giyasov M.M., Abdullaeva Z.M. The role of interleukin-6 and nitric oxide in pathogenesis of portal hypertension and decompensation of liver cirrhosis. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2012;90(1):47–9. (In Russ.)].
11. Фишман Б.Б., Зурабов В.В., Куликов В.Е., Ханман М.Е., Тонеева М.А., Бутримова С.Ш. Динамика и взаимосвязь сывороточных концентраций и уровней интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа при циррозах печени вирусной этиологии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия.* 2017;9(2):42–6. [Fishman B.B., Zurabov V.V., Kulikov V.E., Hanman M.E., Toneeva M.A., Butrimova S.Sh. Dynamics and relationship of serum concentrations and levels of interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha in liver cirrhosis of viral etiology. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2017;9(2):42–6. (In Russ.)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-2-42-46

Сведения об авторах

Мироджов Гиеcиддин Кудбиддинович — доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Таджикистана, научный консультант ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.
Контактная информация: mirodzhovg@mail.ru;
734064, Республика Таджикистан, г. Душанбе,
ул. Маяковского, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9426-9005>

Пулатова Саодат Джалолидиновна* — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.
Контактная информация: sao_90@mail.ru;
734064, Республика Таджикистан, г. Душанбе,
ул. Маяковского, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7729-9329>

Information about the authors

Giesiddin K. Mirodzhov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Tajikistan, Scientific Consultant, Institute of Gastroenterology.
Contact information: mirodzhovg@mail.ru;
734064, Republic of Tajikistan, Dushanbe,
Mayakovskogo str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9426-9005>

Saodat D. Pulatova* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Institute of Gastroenterology.
Contact information: sao_90@mail.ru;
734064, Republic of Tajikistan, Dushanbe,
Mayakovskogo str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7729-9329>

Поступила: 27.01.2023 Принята: 09.07.2023 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 27.01.2023 Accepted: 09.07.2023 Published: 30.08.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Cytokines in Liver Cirrhosis (Their Importance in Assessing Activity and Decompensation)

Giesiddin K. Mirodzhov, Saodat D. Pulatova*

Institute of Gastroenterology, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Aim: studying the role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the pathogenesis of liver cirrhosis progression.

Materials and methods. The material of the study was the data of clinical-instrumental, biochemical, virological studies of 109 patients with liver cirrhosis of various etiology, who were hospitalized in the clinic of the Institute of Gastroenterology (Dushanbe, Republic of Tajikistan). The diagnosis of the underlying disease was established according to the clinical recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of liver fibrosis and cirrhosis and their complications (2021); decompensated liver cirrhosis was established according to the 1996 Child — Pugh classification. The age of the patients ranged from 17 to 79 years (36.9 ± 0.8 years), there were 55 men and 54 women.

Results. Among the examined patients, compensated liver cirrhosis (Class A) according to Child — Pugh was detected in 18 persons, subcompensated (Class B) — in 14, decompensated (Class C) — in 77. The study of the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood serum of patients with Class A liver cirrhosis showed, that levels of tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-2, interleukin-6 were statistically higher compared to healthy individuals, while the concentration of anti-inflammatory interleukin-10 was lower (30.7 ± 4.7 pg/mL) in comparison with the control group. In patients with Class B liver cirrhosis, the level of TNF- α increased to 75.0 ± 4.5 pg/mL ($p < 0.001$), interleukin-2 — to 328.7 ± 23.9 pg/mL ($p < 0.05$), and interleukin-6 — to 95.4 ± 7.7 pg/mL ($p < 0.001$). Serum interleukin-10 decreased compared with the control group (23.1 ± 2.8 pg/mL; $p > 0.05$). At the decompensated stage of Class C cirrhosis, a huge release of pro-inflammatory cytokines occurs — the content of TNF- α increases by 80 times, of interleukin-2 — by more than 60 times, as for interleukin-10, its content is progressively reduced.

Conclusion. In liver cirrhosis, there is a significant disruption in the synthesis of pro-inflammatory cytokines, which is manifested by a sharp increase in the content of TNF- α , interleukin-2 and interleukin-6. High levels of proinflammatory cytokines in blood serum in liver cirrhosis correlate with the activity and degree of decompensation, which indicates their important role in the pathogenesis and progression of the pathological process.

Keywords: liver cirrhosis, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Mirodzhov G.K., Pulatova S.D. Cytokines in Liver Cirrhosis (Their Importance in Assessing Activity and Decompensation). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):24–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-24-29>

Цитокины при циррозе печени (их значение в оценке активности и декомпенсации)

Г.К. Мироджов, С.Д. Пулатова*

ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель исследования: изучить роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе и прогрессировании цирроза печени.

Материалы и методы. Материалом исследования служили данные клинко-инструментальных, биохимических, вирусологических исследований 109 пациентов с циррозом печени различной этиологии, находившихся на стационарном лечении в клинике ГУ «Институт гастроэнтерологии» в отделении гепатологии. Диагноз основного заболевания устанавливали согласно клиническим рекомендациям Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза

и цирроза печени и их осложнений (2021), декомпенсированный цирроз устанавливали по шкале Чайлда — Пью (1996). Возраст больных колебался от 17 до 79 лет ($36,9 \pm 0,8$ года), мужчин было 55, женщин — 54.

Результаты. Среди обследованных пациентов компенсированный цирроз печени (класс А) по Чайлду — Пью выявлен у 18 чел., субкомпенсированный (класс В) — у 14, декомпенсированный (класс С) — у 77 чел. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с циррозом печени класса А по шкале Чайлда — Пью показало, что уровни фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкина-2 и интерлейкина-6 были достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами. У больных с циррозом печени класса В уровень ФНО- α был равен $75,0 \pm 4,5$ пг/мл ($p < 0,001$), интерлейкина-2 — $328,7 \pm 23,9$ пг/мл ($p < 0,05$), интерлейкина-6 — $95,4 \pm 7,7$ пг/мл ($p < 0,001$). При декомпенсированной стадии цирроза класса С происходит огромный выброс провоспалительных цитокинов — содержание ФНО- α увеличивалось в 80 раз, а интерлейкина-2 — более чем в 60 раз.

Выводы. При циррозе печени имеет место значительное нарушение синтеза провоспалительных цитокинов, что проявляется резким повышением содержания ФНО- α , интерлейкина-2 и интерлейкина-6. Высокий уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови при циррозе печени коррелирует с активностью и степенью декомпенсации, что свидетельствует об их важной роли в патогенезе и прогрессировании патологического процесса.

Ключевые слова: цирроз печени, провоспалительные и противовоспалительные цитокины

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мироджов Г.К., Пулатова С.Д. Цитокины при циррозе печени (их значение в оценке активности и декомпенсации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):24–29. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-24-29>

Introduction

Liver cirrhosis remains one of the most important medical, social and economic problem of the century and occupies a leading place in the structure of diseases of the digestive system. The urgency of the problem of liver cirrhosis is associated with its high prevalence in people of young working age, the lack of effective treatment methods and serious complications, such as bleeding from esophageal varices, ascites-peritonitis, hepatic coma, which become the main cause of death [1–3].

Some scientific studies have shown that cytokines play an important part in the development of the necro-inflammatory process in hepatocytes with the development of liver fibrosis [4–7].

Currently, quite a large amount of scientific material has been accumulated on the participation of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in the development of immunopathological processes that contribute to the progression of liver cirrhosis [8–11]. At the same time, the importance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of decompensation of cirrhosis and its severe complications has not yet been identified.

Materials and methods

The material for the prospective study was data from clinical, instrumental, biochemical, and virological studies of 109 patients with liver cirrhosis of various origin who were hospitalized at the clinic of the Institute of Gastroenterology (Dushanbe, Republic of Tajikistan). The diagnosis of the underlying disease was made in accordance with the clinical

recommendations of the Russian Society for the Study of the Liver and the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of liver fibrosis and cirrhosis and their complications (2021). The age of the patients ranged from 17 to 79 years (36.9 ± 0.8 years); there were 55 men and 54 women.

The control group included 16 healthy individuals (employees of the Institute of Gastroenterology), who also underwent clinical, biochemical and instrumental research methods. Serum levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha, interleukin-2, interleukin-6, interleukin-10) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay in a “sandwich” version. At the same time, to obtain research results, the following reagents were used by ООО Vector-Best (Russia): Interleukin-2 ELISA-Best; Interleukin-6 ELISA-Best; Interleukin-10 ELISA-Best; TNF- α ELISA-Best. Cytokine levels in the control group were at the lower limit of sensitivity of the method and ranged from 1 to 11 pg/mL (average — $0.6–0.7$ pg/mL).

Results

Among the examined patients, compensated liver cirrhosis (Class A) according to Child — Pugh was detected in 18 persons, subcompensated (Class B) — in 14, decompensated (Class C) — in 77. The distribution of the examined patients according to the etiology of liver cirrhosis is given in Table 2.

We studied the levels of serum pro-inflammatory cytokines (tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-2 and interleukin-6) and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with liver

Table 1. Distribution of examined patients with liver cirrhosis by age and gender ($n = 109$)Таблица 1. Распределение обследованных пациентов с циррозом печени по возрасту и полу ($n = 109$)

Liver cirrhosis class according to Child – Pugh Класс цирроза печени по Чайлду – Пью	Age, years / Возраст, лет													
	<20		20–29		30–39		40–49		50–59		60–69		70–79	
	m / м	f / ж	m / м	f / ж	m / м	f / ж	m / м	f / ж	m / м	f / ж	m / м	f / ж	m / м	f / ж
A ($n = 18$)	1	—	3	2	2	4	1	3	—	2	—	—	—	—
B ($n = 14$)	1	—	1	1	5	1	2	3	—	—	—	—	—	—
C ($n = 77$)	1	—	2	1	14	10	17	15	5	4	4	2	2	—

Note: m — males; f — females.

Примечание: м — мужчины; ж — женщины.

Table 2. General characteristics of the examined patients with liver cirrhosis by etiological factor ($n = 109$)Таблица 2. Общая характеристика обследованных пациентов с циррозом печени по этиологии ($n = 109$)

Liver cirrhosis class according to Child – Pugh Класс цирроза печени по Чайлду – Пью	Etiological factor / Этиологический фактор				
	HBV ВГВ	HCV ВГС	HBV + HDV ВГВ + ВГС	HCV + Ethanol ВГВ + Этанол	%
A ($n = 18$)	5	5	7	1	16.5
B ($n = 14$)	2	3	7	2	12.8
C ($n = 77$)	16	18	41	2	70.6
Total / Всего	23	26	55	5	100

Note: HBV — hepatitis B virus; HCV — hepatitis C virus.

Примечание: ВГВ — вирус гепатита В; ВГС — вирус гепатита С.

cirrhosis of various etiologies, class A (compensated stage) according to the Child – Pugh classification. Eighteen patients (11 women, 7 men) aged from 21 to 74 years (mean age — 47.3 ± 2.4 years) with liver cirrhosis were examined.

A biochemical study of the blood serum of patients with class A liver cirrhosis revealed an increase in the levels of enzymes of the transamination process with a simultaneous significant decrease in the total protein content due to the albumin fraction and prothrombin index (Table 3).

A study of the content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the blood serum of patients with Child – Pugh class A liver cirrhosis in 18 patients showed that already in the stage of compensation of the disease, the level of pro-inflammatory cytokines, compared with the indicators in the control group, significantly increases. Thus, the level of TNF- α , interleukin-2 (IL-2) and interleukin-6 (IL-6) in patients with class A liver cirrhosis was significantly higher compared to healthy individuals. At the same time, the concentration of anti-inflammatory IL-10 in the blood serum of these patients was lower (30.7 ± 4.7 pg/mL) compared to control individuals (Table 4).

Serum proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-2) and anti-inflammatory IL-10 were studied in 14 patients (9 men, 5 women) aged 24 to 70 years (mean age — 46.6 ± 2.5 years) with liver cirrhosis class B (subcompensated) according to Child – Pugh. The study showed a statistically significant decrease ($p < 0.01$) in albumin levels (33.6 ± 1.5 g/L) and prothrombin index (59.7 ± 2.0 %) compared with the control group (42.8 ± 0.7 g/L and 90.1 ± 1.2 %). There was an increase in the activity of ALT (41.8 ± 3.8 U/L) and AST (34.4 ± 3.6 U/L) compared with the values of healthy individuals (28.4 ± 1.3 U/L and 23.3 ± 1.4 U/L, respectively) (Table 3).

A study of serum concentrations of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with Child – Pugh class B liver cirrhosis showed a significant increase in all studied parameters. Thus, the level of TNF- α increased to 75.0 ± 4.5 pg/mL ($p < 0.001$), IL-2 — to 328.7 ± 23.9 pg/mL ($p < 0.05$), and IL-6 — up to 95.4 ± 7.7 pg/mL ($p < 0.001$). The serum level of anti-inflammatory IL-10 decreased compared to the control group and amounted to 23.1 ± 2.8 pg/mL ($p > 0.05$).

Biochemical parameters and pro-inflammatory cytokines were also studied in the blood serum

Table 3. Biochemical parameters of blood serum of examined patients with liver cirrhosis ($M \pm m$)
Таблица 3. Биохимические показатели сыворотки крови обследованных пациентов с циррозом печени ($M \pm m$)

Parameters Показатели	Healthy persons Здоровые лица ($n = 16$)	Liver cirrhosis class according to Child – Pugh Класс цирроза печени по Чайлду – Пью		
		A ($n = 18$)	B ($n = 14$)	C ($n = 77$)
AST, U/L АСТ, Ед./л	23.3 ± 1.4	45.9 ± 4.7 $p_1 < 0.01$	34.4 ± 3.6 $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$	51.6 ± 6.0 $p_1 < 0.001$ $p_2 > 0.05$ $p_3 > 0.05$
ALT, U/L АЛТ, Ед./л	28.4 ± 1.3	53.9 ± 5.8 $p_1 < 0.01$	41.8 ± 3.8 $p_1 > 0.05$ $p_2 > 0.05$	67.4 ± 9.5 $p_1 < 0.001$ $p_2 > 0.05$ $p_3 > 0.05$
Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ Билирубин, мкмоль/л	13.5 ± 0.7	23.4 ± 2.6 $p_1 > 0.05$	38.5 ± 1.8 $p_1 > 0.05$ $p_2 < 0.01$	56.3 ± 5.6 $p_1 < 0.001$ $p_2 > 0.05$ $p_3 > 0.05$
Albumin, g/L Альбумин, г/л	42.8 ± 0.7	38.5 ± 1.3 $p_1 > 0.05$	33.6 ± 1.5 $p_1 < 0.01$ $p_2 > 0.05$	27.1 ± 0.7 $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.05$ $p_3 > 0.05$
Prothrombin index, % Протромбиновый индекс, %	90.1 ± 1.2	77.3 ± 2.8 $p_1 < 0.05$	59.7 ± 2.0 $p_1 < 0.01$ $p_2 < 0.05$	40.3 ± 1.3 $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.05$ $p_3 < 0.05$

Note: AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; p_1 – statistical significance of differences compared with data from healthy people (according to the Kruskal – Wallis H test); p_2 – statistical significance of differences compared with data from the group of patients with Child – Pugh class A liver cirrhosis; p_3 – statistical significance of differences compared with data from a group of patients with Child – Pugh class B liver cirrhosis.

Примечание: АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых (по H -критерию Краскела – Уоллиса); p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с данными группы пациентов с циррозом печени класса А по Чайлду – Пью; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с данными группы пациентов с циррозом печени класса В по Чайлду – Пью.

of 77 patients (32 women, 45 men) aged from 21 to 74 years (mean age – 47.3 ± 2.4 years) with liver cirrhosis of various etiologies in the decompensation stage (Child – Pugh class C).

The study revealed a significant increase in the level of bilirubin ($56.3 \pm 5.6 \mu\text{mol/L}$; $p < 0.001$), enzymes of the transamination process – AST ($51.6 \pm 6.0 \text{ U/L}$; $p < 0.001$) and ALT ($67.4 \pm 9.5 \text{ U/L}$; $p < 0.001$) compared with the control group. At the same time, there was a significant decrease in the level of albumin ($27.3 \pm 0.7 \text{ g/L}$; $p < 0.001$) and prothrombin index ($40.3 \pm 1.3\%$; $p < 0.001$) compared to healthy individuals (Table 3).

Analysis of the level of pro-inflammatory cytokines in patients with class C liver cirrhosis showed a statistically significant increase in the content of TNF- α ($85.8 \pm 6.5 \text{ pg/mL}$; $p < 0.001$), IL-2 ($440.0 \pm 12.1 \text{ pg/mL}$; $p < 0.001$), IL-6 ($162.7 \pm 11.8 \text{ pg/mL}$; $p < 0.001$) compared with the control group. At the same time, the serum level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 continued to decrease and amounted to $20.1 \pm 1.6 \text{ pg/mL}$ ($p > 0.05$) (Table 4).

Discussion

In liver cirrhosis, already in the compensation stage, there is a tendency to increase the activity of transamination enzymes, against the background of a decrease in the content of total protein, its albumin fraction and prothrombin index. At the same time, there is an increase in the level of pro-inflammatory cytokines, which can contribute to the further progression of liver cirrhosis.

With liver cirrhosis in the subcompensation stage (Child – Pugh class B), along with a slight increase in bilirubin levels and a decrease in the prothrombin index, which indicate the initial manifestations of decompensation, there is a moderate increase in the activity of enzymes in the transamination process, which indicate the activity of the process. The results of the study showed that the level of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-2, IL-6) in patients with class B liver cirrhosis was significantly increased, and the concentration of anti-inflammatory IL-10 decreased.

Table 4. Content of serum cytokines in examined patients with liver cirrhosis ($M \pm m$)Таблица 4. Содержание сывороточных цитокинов у обследованных пациентов с циррозом печени ($M \pm m$)

Cytokines Цитокины	Healthy persons Здоровые лица ($n = 16$)	Liver cirrhosis class according to Child – Pugh Класс цирроза печени по Чайлду – Пью		
		A ($n = 18$)	B ($n = 14$)	C ($n = 77$)
TNF- α , pg/mL ФНО- α , пг/мл	1.2 ± 0.1	53.8 ± 4.0 $p_1 < 0.01$	75.0 ± 4.5 $p_1 < 0.001$ $p_2 > 0.05$	85.8 ± 6.5 $p_1 < 0.001$ $p_2 > 0.05$ $p_3 > 0.05$
IL-2, pg/mL ИЛ-2, пг/мл	5.7 ± 0.4	313.5 ± 12.8 $p_1 < 0.05$	328.7 ± 23.9 $p_1 < 0.05$ $p_2 > 0.05$	440.0 ± 12.1 $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 < 0.05$
IL-6, pg/mL ИЛ-6, пг/мл	3.5 ± 0.4	30.5 ± 1.8 $p_1 > 0.05$	95.4 ± 7.7 $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.05$	162.7 ± 11.8 $p_1 < 0.001$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.05$
IL-10, pg/mL ИЛ-10, пг/мл	32.3 ± 4.7	30.7 ± 4.7 $p_1 < 0.05$	23.1 ± 2.8 $p_1 > 0.05$ $p_2 < 0.001$	20.1 ± 1.6 $p_1 > 0.05$ $p_2 < 0.001$ $p_3 > 0.05$

Note: TNF- α – tumour necrosis factor alpha; IL – interleukin; p_1 – statistical significance of differences compared with data from healthy people (according to the Kruskal – Wallis H test); p_2 – statistical significance of differences compared with data from the group of patients with Child – Pugh class A liver cirrhosis; p_3 – statistical significance of differences compared with data from a group of patients with Child – Pugh class B liver cirrhosis. Примечание: ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ – интерлейкин; p_1 – статистическая значимость различий по сравнению с данными здоровых (по H -критерию Краскела – Уоллиса); p_2 – статистическая значимость различий по сравнению с данными группы пациентов с циррозом печени класса А по Чайлду – Пью; p_3 – статистическая значимость различий по сравнению с данными группы пациентов с циррозом печени класса В по Чайлду – Пью.

During the decompensated stage of class C cirrhosis, a huge release of pro-inflammatory cytokines occurs – the content of TNF- α increases 80 times, IL-2 – more than 100 times and IL-6 – more than 60 times; as for IL-10, its content progressively decreases. Consequently, the level of pro-inflammatory cytokines can be used to judge not only the degree of activity of the process, but also decompensation.

Conclusions

1. In liver cirrhosis, there is a significant disruption in the synthesis of pro-inflammatory and

anti-inflammatory cytokines, which is manifested by a sharp increase in the content of TNF- α , IL-2, and IL-6 with a simultaneous decrease in the level of IL-10 in the blood serum.

2. A high level of pro-inflammatory cytokines in the blood serum in liver cirrhosis correlates with the activity and degree of decompensation, which indicates their important role in the pathogenesis and progression of the process.

3. The study of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in blood serum in liver cirrhosis is important for the diagnosis and prognosis of decompensation of the pathological process.

References / Литература

- Левитан Б.Н., Астахин А.В., Левитан Г.Б. Фактор некроза опухоли и его растворимые рецепторы II типа при хронических гепатитах и циррозах печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017;2(138):62–6. [Levitan B.N., Astakhin A.V., Levitan G.B. Tumor necrosis factor and its soluble type II receptors in chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;2(138):62–6 (In Russ.)].
- Мирошников Г.К., Одинаев Р.И., Саттарова М.И. Цитокины при хроническом гепатите С. Клиническая медицина. 2009;87(2):13–7. [Miroshnikov G.K., Odinaev R.I., Sattarova M.I. Cytokines in chronic hepatitis C. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2009;87(2):13–7 (In Russ.)].
- Скуратов А.Г., Лызинов А.Н., Воронаев Е.В., Осипкина О.В. Уровень интерлейкина-6 как показатель тяжести цирроза печени и портальной гипертензии. Проблемы здоровья и экологии. 2016;4:110–4. [Skuratov A.G., Lyzinov A.N., Voropaev E.V., Osipkina O.V. Interleukin-6 as an indicator of severity of liver cirrhosis and portal hypertension. *Health and Ecology Issues*. 2016;4:110–4 (In Russ.)]. DOI: 10.51523/2708-6011.2016-13-4-24
- González-Flores D., Rodriguez A.B., Pariente J.A. TNF-induced apoptosis in human myeloid cell lines HL-60 and K562 is dependent of intracellular ROS generation. *Mol Cell Biochem*. 2014;390(1–2):281–7. DOI: 10.1007/s11010-014-1979-5

5. Goral V., Atayan Y., Kaplan A. The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokines levels: What is role of tumor necrosis factor? *Hepatogastroenterology*. 2011;58(107–108):943–8.
6. Барановский А.Ю., Марченко Н.В., Мителглик У.А., Райхельсон К.Л. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунных поражений печени: нерешенная проблема. *Практическая медицина*. 2014;1(77):14–9. [Baranovskiy A.Yu., Marchenko N.V., Mitelglik U.A., Raykhelson K.L. The role of alpha tumor necrosis factor in the development of autoimmune liver disease: A recurring problem. *Practical medicine*. 2014;1(77):14–9. (In Russ.)].
7. Щекотова А.П., Булатова И.А., Падучева С.В. Печеночные синдромы и показатели цитокинов у больных с циррозом печени. *Пермский медицинский журнал*. 2019;36(5):27–34. [Schekotova A.P., Bulatova I.A., Paducheva S.V. Hepatic syndromes and cytokine indices in patients with hepatic cirrhosis. *Perm Medical Journal*. 2019;36(5):27–34. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj36527-34
8. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жугалова С.Б., Китенко 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., Zhugalova 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.)].
9. Куликов В.Е., Тонеева М.А., Емелина Т.А., Антонова Э.Р., Корнилова В.А. Цитокиновый статус больных циррозом печени вирусной этиологии. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2015;3(34):95–7. [Kulikov V.E., Toneeva M.A., Emelina T.A., Kornilova V.A., Antonova E.R. Cytokine status of patients with liver cirrhosis of viral etiology. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2015;3(34):95–7. (In Russ.)].
10. Мироджов Г.К., Аvezов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени. *Клиническая медицина*. 2012;90(1):47–49. [Mirodzhov G.K., Avezov S.A., Giyasov M.M., Abdullaeva Z.M. The role of interleukin-6 and nitric oxide in pathogenesis of portal hypertension and decompensation of liver cirrhosis. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2012;90(1):47–49. (In Russ.)].
11. Фишман Б.Б., Зурабов В.В., Куликов В.Е., Харман М.Е., Тонеева М.А., Бутримова С.Ш. Динамика и взаимосвязь сывороточных концентраций и уровней интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа при циррозах печени вирусной этиологии. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия*. 2017;9(2):42–6. [Fishman B.B., Zurabov V.V., Kulikov V.E., Harman M.E., Toneeva M.A., Butrimova S.Sh. Dynamics and relationship of serum concentrations and levels of interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha in liver cirrhosis of viral etiology. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017;9(2):42–6. (In Russ.)]. DOI: 10.22328/2077-9828-2017-9-2-42-46

Information about the authors

Giesiddin K. Mirodzhov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the National Academy of Sciences of Tajikistan, Scientific Consultant, Institute of Gastroenterology.
Contact information: mirodzhovg@mail.ru;
734064, Republic of Tajikistan, Dushanbe,
Mayakovskogo str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9426-9005>

Saodat D. Pulatova* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Institute of Gastroenterology.
Contact information: sao_90@mail.ru;
734064, Republic of Tajikistan, Dushanbe,
Mayakovskogo str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7729-9329>

Сведения об авторах

Мироджов Гисиддин Кудбидинович — доктор медицинских наук, профессор, академик Национальной академии наук Таджикистана, научный консультант ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.
Контактная информация: mirodzhovg@mail.ru;
734064, Республика Таджикистан, г. Душанбе,
ул. Маяковского, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9426-9005>

Пулатова Саодат Джалолидиновна* — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии ГУ «Институт гастроэнтерологии» Министерства здравоохранения и социальной защиты населения Республики Таджикистан.
Контактная информация: sao_90@mail.ru;
734064, Республика Таджикистан, г. Душанбе,
ул. Маяковского, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7729-9329>

Submitted: 27.01.2023 Accepted: 09.07.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 27.01.2023 Принята: 09.07.2023 Опубликовано: 30.08.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-30-37>
УДК 616.36-003.826+616.36.004+616.36.006.6]:575.174.015.3



Исследование полиморфизма гена *PNPLA3* I148M у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком

В.В. Петкау^{1,2}, Г.А. Цаур^{2,3}, Е.Н. Бессонова^{2,4,*}, А.А. Каримова²

¹ ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

³ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

Цель исследования: определение частоты полиморфизма rs738409 C>G в гене *PNPLA3*, приводящего к аминокислотной замене p.I148M, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и выявление ассоциации данного полиморфизма с вероятными исходами НАЖБП — циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦР).

Материалы и методы. Исследование проведено по дизайну «случай-контроль». Были сформированы три основные группы: группа с НАЖБП ($n = 46$), группа с ЦП в исходе НАЖБП ($n = 61$), группа с ГЦР на фоне НАЖБП ($n = 50$), а также контрольная группа ($n = 70$), для которой выполнялось генотипирование полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3*. Оценивалась связь между частотой различных вариантов генотипа rs738409 C>G и диагнозом пациентов, рассчитано отношение шансов прогрессирования НАЖБП до ЦП и ГЦР, достоверность межгрупповых различий.

Результаты. Пациенты с НАЖБП с полиморфизмом *PNPLA3* I148M имеют статистически значимо больший шанс развития ЦП и ГЦР. Отношение шансов (ОШ) при генотипе GG составило 7,94 (95 % ДИ: 2,19–28,84; $p = 0,030$) для ЦП и 6,51 (95 % ДИ: 1,15–4,08; $p = 0,039$) для ГЦР на фоне ЦП. Наличие минорного аллеля G также увеличивает вероятность перехода НАЖБП в ЦП (ОШ = 2,38; 95 % ДИ: 1,41–4,02; $p = 0,010$) и ГЦР на фоне ЦП (ОШ = 2,17; 95 % ДИ: 1,15–4,08; $p = 0,039$). Отличия частоты полиморфизма *PNPLA3* между группами НАЖБП и ГЦР были недостоверны. Дополнительными факторами риска ГЦР на фоне НАЖБП являются избыточная масса тела (ОШ = 5,14; 95 % ДИ: 1,94–13,67; $p < 0,001$), артериальная гипертензия (ОШ = 8,49; 95 % ДИ: 3,05–23,62; $p < 0,001$) и сахарный диабет (ОШ = 8,57; 95 % ДИ: 1,03–71,48; $p = 0,032$).

Выводы. Частота однонуклеотидного полиморфизма *PNPLA3* значимо различается у пациентов с НАЖБП, ЦП и ГЦР по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Полиморфизм *PNPLA3* I148M повышает частоту прогрессирования НАЖБП до ЦП и ГЦР, но только на фоне ЦП.

Ключевые слова: ген *PNPLA3*, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз, гепатоцеллюлярный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Петкау В.В., Цаур Г.А., Бессонова Е.Н., Каримова А.А. Исследование полиморфизма гена *PNPLA3* I148M у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):30–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-30-37>

Research of *PNPLA3* I148M Gene Polymorphism in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, with Liver Cirrhosis and with Hepatocellular Carcinoma

Vladislav V. Petkau^{1,2}, Grigory A. Tsaur^{2,3}, Elena N. Bessonova^{2,4,*}, Alisa A. Karimova²

¹ Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russian Federation

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

Aim: to determine the frequency of *PNPLA3* rs738409 C>G gene polymorphism, leading to p.I148M substitution, in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to reveal the association between polymorphism and probable NAFLD outcomes: liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC).

Materials and methods. The study was conducted according to the “case-control” design, three main groups were formed: a group with NAFLD ($n = 46$), a group with LC ($n = 61$), a group with HCC ($n = 50$), as well as a control group ($n = 70$), for all groups we performed genotyping of the rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene. The relationship between the occurrence of different genotype variants and the diagnosis of patients was evaluated, the odds ratio (OR) of progression of NAFLD and the reliability of intergroup differences were determined.

Results. NAFLD patients with *PNPLA3* I148M polymorphism have a significantly higher chance of developing LC and HCC. The odds ratio for the GG genotype was 7.94 (95 % CI: 2.19–28.84; $p = 0.030$) for LC and 6.51 (95 % CI: 1.15–4.08; $p = 0.039$) — for HCC with concomitant LC. The presence of the minor G allele also increases the likelihood of transition from NAFLD to LC (OR = 2.38; 95 % CI: 1.41–4.02; $p = 0.010$) and HCC in the presence of cirrhosis (OR = 2.17; 95 % CI: 1.15–4.08; $p = 0.039$). Differences in the frequency of *PNPLA3* polymorphism between the NAFLD and HCC groups were not significant. Additional risk factors for HCC associated with NAFLD are overweight (OR = 5.14; 95 % CI: 1.94–13.67; $p < 0.001$), arterial hypertension (OR = 8.49; 95 % CI: 3.05–23.62; $p < 0.001$) and diabetes mellitus (OR = 8.57; 95 % CI: 1.03–71.48; $p = 0.032$).

Conclusion. The frequency of single nucleotide polymorphism *PNPLA3* significantly differs in patients with NAFLD, cirrhosis and HCC compared with the control group of healthy volunteers. The *PNPLA3* I148M polymorphism increases the incidence of NAFLD progression to cirrhosis and HCC, but only with concomitant cirrhosis.

Keywords: *PNPLA3*, NAFLD, liver cirrhosis, hepatocellular cancer

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Petkau V.V., Tsaur G.A., Bessonova E.N., Karimova A.A. Research of *PNPLA3* I148M Gene Polymorphism in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, with Liver Cirrhosis and with Hepatocellular Carcinoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):30–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-30-37>

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) — лидирующее хроническое заболевание печени в мире, которое можно определить как печеночную манифестацию метаболического синдрома, характеризующуюся стеатозом, который у ряда пациентов может прогрессировать и приводить к развитию стеатогепатита, фиброза, а затем и цирроза печени (ЦП) или гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) [1, 2]. На сегодня надежные предикторы прогрессирования течения НАЖБП отсутствуют, поэтому необходимо обратить внимание на поиск новых потенциальных молекулярно-генетических маркеров [3].

Развитие НАЖБП исследователи связывают с рядом однонуклеотидных полиморфизмов, в частности выявлена связь полиморфизма гена *PNPLA3* (patatin like phospholipase domain containing 3) p.I148M (rs738409 C>G) с развитием стеатоза [4]. Более частое развитие ГЦР также может указывать на вероятную связь полиморфизма гена *PNPLA3* и ГЦР на фоне НАЖБП [5]. Особое внимание обращается на носительство минорного аллеля G как на фактор риска развития агрессивных форм течения НАЖБП [6].

По данным российских исследователей, наличие минорного аллеля гена *PNPLA3* у пациентов с НАЖБП ассоциировано с выраженностью стеатоза и цитолитического синдрома [7, 8]. Полиморфизм rs738409 C>G в гене *PNPLA3* может рассматриваться в качестве маркера формирования и прогрессирования фиброза у пациентов с НАЖБП, являющихся носителями аллеля G [9], а также повышенного риска развития цирроза печени [10].

В настоящее время изучается вопрос целесообразности скрининга в группе пациентов с НАЖБП и GG вариантом rs738409 гена *PNPLA3*. Эксперты считают, что для включения активного наблюдения за такими пациентами в клинические рекомендации необходимы дополнительные данные [11].

Цель исследования: определение частоты полиморфизма гена *PNPLA3* у пациентов с НАЖБП и выявление ассоциации данного полиморфизма с вероятными исходами НАЖБП — циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦР).

Материалы и методы

Отбор пациентов с НАЖБП и ЦП (группы 1 и 2 соответственно) осуществлялся в Областном гепатологическом центре на базе ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». Диагноз «гепатоцеллюлярный рак» устанавливался и морфологически подтверждался у пациентов ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (группа 3). У всех пациентов, включенных в наблюдение, была исключена этиологическая связь развития патологии печени с такими факторами, как вирусные гепатиты, злоупотребление алкоголем, прием гепатотоксических лекарственных препаратов или других токсических соединений, холангит, наследственные болезни обмена веществ; при этом стеатоз мог выступать в качестве фонового или самостоятельного заболевания. При сборе анамнеза учитывались данные по сопутствующей сердечно-сосудистой и эндокринной патологии, а также индекс массы тела (ИМТ) пациентов.

Для оценки межгрупповых различий был выбран дизайн исследования «случай-контроль». Наблюдение за пациентами с выполнением лабораторных исследований осуществлялось с января по август 2022 г. В состав контрольной группы вошли 70 здоровых добровольцев — 43 (61 %) женщины и 27 (39 %) мужчин, без патологии печени и без установленных вышеупомянутых факторов риска развития поражений печени, в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст — 40 лет).

Генотипирование полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3*, приводящего к аминокислотной замене p.I148M, осуществлялось на базе Лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга. Для генотипирования использовалась геномная ДНК, выделенная из 300 мкл периферической крови, забранной в пробирку с ЭДТА с использованием набора ДНК-Экстран (ЗАО «Синтол», Россия) согласно инструкции производителя. Концентрацию выделенной ДНК измеряли на флуориметре Qubit 4 («Thermo Fisher Scientific», США) с использованием набора Qubit dsDNA BR Assay Kit («Thermo Fisher Scientific», США). ДНК разводили до концентрации 20 нг/мкл и вносили в ПЦР-реакцию 5 мкл раствора, что соответствовало 100 нг ДНК. Генотипирование методом аллельной дискриминации выполняли на приборе Rotor Gene Q 5 plex («Qiagen», Германия) с использованием флуоресцентных зондов и праймеров, синтезированных ЗАО «ДНК-Синтез» (Россия), последовательности зондов и праймеров были опубликованы ранее [12]. В реакционную смесь для ПЦР вносили 100 нг исследуемой ДНК, 900 нмоль каждого из праймеров, 300 нмоль флуоресцентно меченых гидролизующихся зондов, 2,5 мкл 10 мМ смеси дезоксинуклеотидтрифосфатов, 2,5 Ед. ДНК-полимеразы SynTaq (ЗАО «Синтол», Россия). Условия амплификации были следующими: 95 °С в течение 5 мин., затем 40 циклов: 95 °С в течение 10 с, 55 °С в течение 30 с и 72 °С в течение 30 с. Результаты ПЦР с детекцией в режиме реального времени оценивали следующим образом: при наличии флуоресцентного сигнала только по каналу FAM — обнаружена гомозигота дикого типа (генотип CC), при наличии флуоресцентного сигнала только по каналу HEX — гомозигота по патогенному варианту (генотип GG), при одновременном выявлении флуоресцентных сигналов по двум каналам FAM и HEX — гетерозигота (генотип CG). Во всех постановках использовали отрицательный контроль (ТЕ-буфер, использовавшийся для растворения ДНК). Флуоресцентных сигналов в негативном контроле не зафиксировано.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась в программных продуктах Statistica 10 (StatSoft Inc., США), Microsoft Excel (Microsoft Corp., США) с расчетом среднестатистических показателей (средние и медианные

значения, стандартная ошибка выборки, стандартное отклонение и др.). Оценка связи между частотой различных вариантов генотипа гена *PNPLA3* (в частности, частотой минорного аллеля G) и диагнозом (НАЖБП, ЦП, ГЦР) осуществлялась по результатам построения таблиц сопряженности и последующего определения отношения шансов (ОШ) в пределах 95%-го доверительного интервала (95% ДИ). Оценка статистической значимости межгрупповых различий осуществлялась по результатам расчета непараметрического критерия Манна — Уитни для несвязанных выборок.

Результаты

В группу 1 с НАЖБП вошли 46 пациентов — 17 (37 %) мужчин и 29 (63 %) женщин, средний возраст — $43,0 \pm 9,3$ года. Установлены избыточная масса тела у 7 пациентов (15,2 %), артериальная гипертензия (АГ) — у 6 (13,0 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — у 6 (13,0 %), сахарный диабет (СД) — у 1 (2,2 %). В группу 2 с ЦП был включен 61 пациент — 19 (31 %) мужчин и 42 (69 %) женщины, средний возраст — $52,0 \pm 9,0$ года. В данной группе наблюдалось больше пациентов с избыточной массой тела ($n = 30$; 49,2 %) и сопутствующими заболеваниями в виде АГ ($n = 29$; 47,5 %), ИБС ($n = 13$; 21,3 %) и СД ($n = 15$; 24,6 %). Группа 3 с ГЦР была представлена 50 пациентами — 33 (66 %) мужчины и 17 (34 %) женщины, с несколько большим средним возрастом ($61,0 \pm 6,3$ года) и аналогичными сопутствующими заболеваниями: избыточная масса тела — 24 пациента (48,0 %), АГ — 28 пациентов (56,0 %), ИБС — 13 пациентов (26,0 %), СД — 8 пациентов (16,0 %). Различия по частоте избыточной массы тела, артериальной гипертензии, сахарного диабета были статистически значимы между пациентами с ЦП и НАЖБП, между больными с ГЦР и НАЖБП, и незначимы — между больными ГЦР и ЦП (табл. 1).

К сожалению, оценить влияние полиморфизма *PNPLA3* на прогрессирование НАЖБП до ЦП и ГЦР изолированно у пациентов с дополнительными факторами риска не представилось возможным по причине недостаточного количества таких пациентов. При основном анализе были установлены значимые различия частоты однонуклеотидного полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3* между исследуемыми группами и группой контроля (рис. 1).

Генотипы CG и GG достоверно чаще встречались в группах наблюдения пациентов с НАЖБП, ЦП и ГЦР (58,7, 62,3 и 64,0 % соответственно) по сравнению с контрольной группой (45,7 %). Особенно велика частота гомозигот GG в группе ЦП (26,2 % по сравнению с 4,3 % в контрольной группе).

Минорный аллель G определялся значимо чаще в группах НАЖБП, ЦП и ГЦР в сравнении с контролем (рис. 2).

Таблица 1. Парное сравнение частоты избыточной массы тела, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета в исследуемых группах по показателям отношения шансов при 95%-ном доверительном интервале с учетом двухстороннего p -критерия значимости различий

Table 1. Pairwise comparison of the incidence of overweight, arterial hypertension, coronary heart disease and diabetes mellitus in the study groups according to odds ratios with a 95 % confidence interval, taking into account a two-sided p -test for the significance of differences

Параметр Parameter	ЦП – НАЖБП LC – NAFLD	ГЦР – НАЖБП HCC – NAFLD	ГЦР – ЦП HCC – LC
Избыточная масса тела Overweight	5,392 (2,089–13,918) $p < 0,001$	5,143 (1,935–13,666) $p < 0,001$	0,954 (0,451–2,016) $p = 1,000$
АГ / АН	6,042 (2,235–16,331) $p < 0,001$	8,485 (3,048–23,619) $p < 0,001$	1,404 (0,663–2,977) $p = 0,446$
ИБС / CHD	1,806 (0,629–5,183) $p = 0,315$	2,342 (0,807–6,799) $p = 0,131$	1,297 (0,538–3,128) $p = 0,654$
СД / DM	14,674 (1,860–115,774) $p = 0,001$	8,571 (1,028–71,481) $p = 0,032$	0,584 (0,225–1,517) $p = 0,348$

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП – цирроз печени; ГЦР – гепатоцеллюлярная карцинома.

Note: АН – arterial hypertension; CHD – coronary heart disease; DM – diabetes mellitus; NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; LC – liver cirrhosis; HCC – hepatocellular carcinoma.

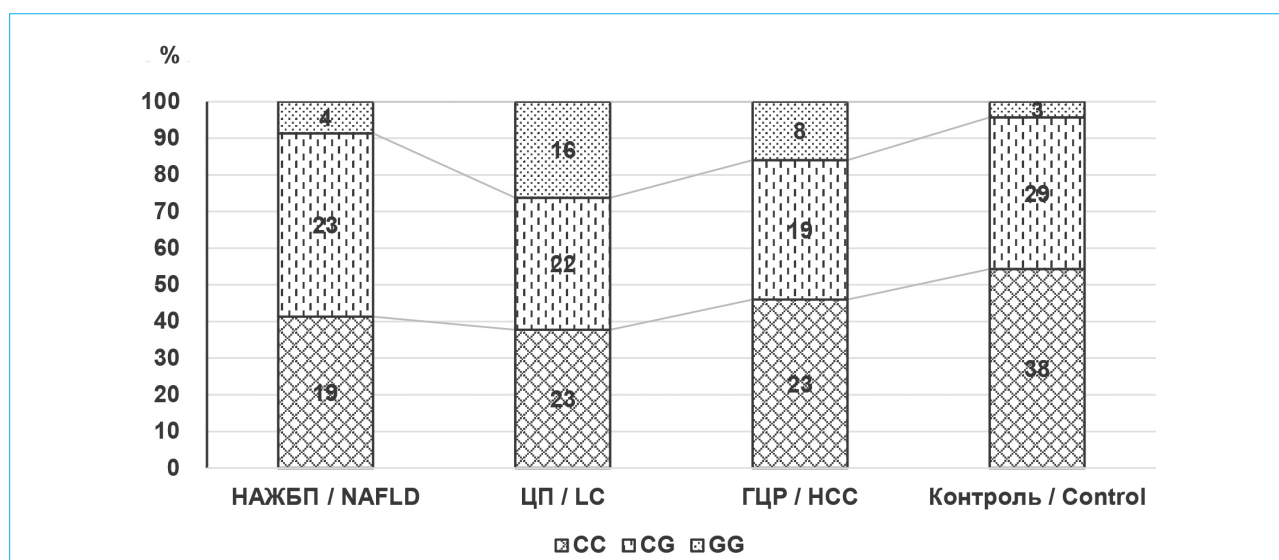


Рисунок 1. Частота различных генотипов *PNPLA3* (НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП – цирроз печени; ГЦР – гепатоцеллюлярная карцинома)

Figure 1. Frequency of various *PNPLA3* genotypes occurrence (NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; LC – liver cirrhosis; HCC – hepatocellular carcinoma)

Здесь также наблюдаются более выраженные отличия частоты минорного аллеля G в группе ЦП (44,3 % по сравнению с 25,0 % в контрольной группе).

Оценка достоверности отличий частоты того или иного варианта гена *PNPLA3* у пациентов с НАЖБП и расчет ОШ позволяют оценить вероятность прогрессирования НАЖБП до ЦП и/или до ГЦР у пациентов с исследуемым полиморфизмом. Безусловно, для формирования обоснованных выводов о роли полиморфизма *PNPLA3* в развитии агрессивных форм НАЖБП необходимы более объемные и длительные исследования,

однако рассчитанные показатели ОШ могут быть в полной мере применены к рассматриваемой популяции (табл. 2).

В ходе исследования нами было установлено, что у пациентов с минорным аллелем G статистически значимо выше шанс развития ЦП (ОШ = 2,38; 95 % ДИ: 1,41–4,02; $p = 0,010$), и незначимо – шанс развития ГЦР (ОШ = 1,62; 95 % ДИ: 0,92–2,83; $p = 0,217$). Однако если отобрать пациентов с ГЦР на фоне ЦП, то отличия становятся достоверными (ОШ = 2,17; 95 % ДИ: 1,15–4,08; $p = 0,039$). Также значимы отличия большей частоты генотипа

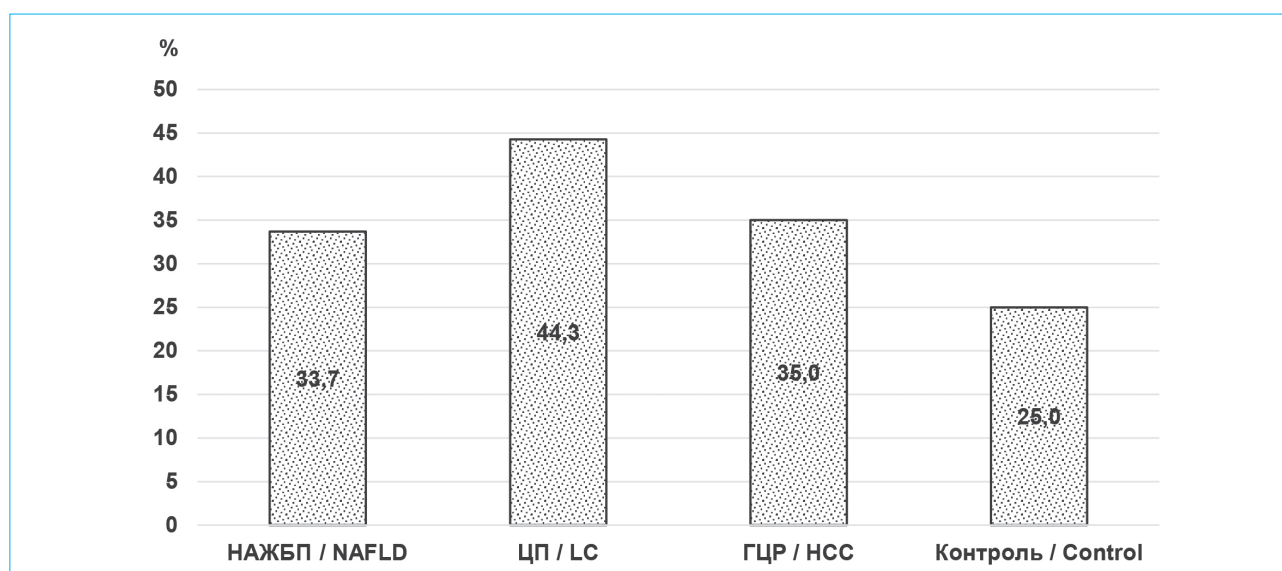


Рисунок 2. Частота минорного аллеля G (НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома)

Figure 2. Frequency of the minor G allele occurrence (NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma)

Таблица 2. Попарное сравнение основных групп с контрольной группой ($n = 70$) по показателям отношения шансов при 95%-ном доверительном интервале с учетом двухстороннего p -критерия значимости различий

Table 2. Pairwise comparison of the main groups with the control group ($n = 70$) according to odds ratios with a 95 % confidence interval, taking into account a two-sided p -test for the significance of differences

Генотип Genotype	НАЖБП / NAFLD, $n = 46$	ЦП / LC, $n = 61$	ГЦР / HCC, $n = 50$	ГЦР и ЦП / HCC and LC, $n = 31$
CC	0,59 (0,28–1,26) $p = 0,240$	0,51 (0,253–1,03) $p = 0,102$	0,72 (0,35–1,49) $p = 0,443$	0,53 (0,23–1,26) $p = 0,216$
CG	1,41 (0,67–2,99) $p = 0,439$	0,80 (0,39–1,62) $p = 0,598$	0,87 (0,41–1,82) $p = 0,752$	0,89 (0,38–2,12) $p = 0,829$
GG	2,13 (0,45–9,98) $p = 0,691$	7,94 (2,19–28,84) $p = 0,030$	4,25 (1,07–16,94) $p = 0,029$	6,51 (1,56–27,24) $p = 0,005$
Аллель G G allele	1,53 (0,86–2,72) $p = 0,190$	2,38 (1,41–4,02) $p = 0,010$	1,62 (0,92–2,83) $p = 0,217$	2,17 (1,15–4,08) $p = 0,039$

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома.

Note: NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma

GG в сравнении с контрольной группой у больных с ЦП ($p = 0,030$), ГЦР ($p = 0,029$) и ГЦР с ЦП ($p = 0,005$).

Обсуждение

Полиморфизм *PNPLA3* $p.1148M$ повышает частоту развития ЦП и ГЦР на фоне НАЖБП, причем отличия наблюдаются как при сравнении с контрольной группой, так и при сравнении основных групп между собой. Частота минорного

аллеля в группе ГЦР была меньше, чем у пациентов из группы ЦП (35,0 и 44,3 % соответственно), однако при анализе подгруппы пациентов, у которых ГЦР протекает на фоне ЦП, мы видим идентичные показатели частоты в этой подгруппе (41,9 %) и в основной группе ЦП (44,3 %). При этом в подгруппе ГЦР без ЦП минорный аллель G наблюдается лишь у 23,7 % пациентов, что сопоставимо с контрольной группой (25,0 %). Данный факт может быть объяснен тем, что ГЦР развивается у пациентов с НАЖБП через стадию ЦП.

Таблица 3. Полиморфизм *PNPLA3*Table 3. *PNPLA3* polymorphism

Группа пациентов Group of patients	Локация Location	Авторы / Authors	Количество наблюдений Number of observations	Полиморфизм <i>PNPLA3</i> (ОШ; 95 % ДИ) <i>PNPLA3</i> polymorphism (OR; 95% CI)	Частота выявления генотипа, % Frequency of genotype occurrence, %		
					CC	CG	GG
Фиброз / ЦП в результате НАЖБП Fibrosis / LC as a result of NAFLD	Европа Europe	Burlone M.E. et al. [13]	60	3,21 (1,56–8,65)	46	32	22
		Krawczyk M. et al. [12]	899	1,47 (1,00–2,15)	54	39	7
	США USA	Guichelaar M.M.J. et al. [14]	72	2,00 (0,71–5,80)	50	39	11
		Rotman Y. et al. [15]	894	1,20 (0,97–1,48)	26	45	29
	Япония Japan	Hotta K. et al. [16]	253	1,31 (0,95–1,79)	18	42	40
ГЦР / НСС	Европа Europe	Авторское исследование The author's research	61	2,38 (1,41–4,02)	38	36	26
		Falleti E. et al. [17]	91	1,22 (0,90–1,65)	35	45	20
		Guyot E. et al. [18]	159	1,06 (0,82–1,38)	47	39	14
	Япония Japan	Liu Y.-L. et al. [19]	33	2,25 (1,05–4,82)	42	44	14
		Takeuchi Y. et al. [20]	50	1,27 (0,51–3,17)	7	39	53
	Россия Russia	Авторское исследование The author's research	50	1,62 (0,92–2,83)	46	38	16

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома.

Note: NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma.

Полученные нами результаты оценки частоты однонуклеотидного полиморфизма *PNPLA3* и минорного аллеля G у пациентов с патологией печени по сравнению со здоровыми добровольцами сопоставимы с литературными данными (табл. 3).

Стоит отметить малый объем выборок пациентов с ГЦР и в особенности пациентов с ГЦР не вирусной и неалкогольной этиологии в сравнении с выборками пациентов с ЦП в результате НАЖБП. Достоверные отличия частоты полиморфизма *PNPLA3* у больных ЦП на фоне НАЖБП отмечены как в нашем, так и в европейских исследованиях. Однако статистической значимости при ГЦР получено не было, что и обусловило выделение нами отдельной группы ГЦР на фоне ЦП и НАЖБП.

Избыточный вес также рассматривается в качестве предиктора прогрессирования НАЖБП и развития ЦП и ГЦР у пациентов, являющихся носителями аллелей *PNPLA3* 148M. В исследовании M.A. Burza et al. [21] ОШ составило 5,9 (95 % ДИ: 1,5–23,8; $p = 0,013$). В нашем исследовании у больных с избыточной массой тела шанс ЦП в результате НАЖБП был в 5,4 раза выше, а шанс ГЦР — в 5,1 раза. Полученные нами данные также указывают на повышение частоты

развития ЦП и ГЦР на фоне НАЖБП у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Отвечая на вопрос, следует ли проводить скрининг среди пациентов с НАЖБП, M. Reig et al. в своем обзоре данных исследований по всему миру делают следующие выводы [22]: вероятность развития ГЦР в течение 10 лет у пациентов с ЦП на фоне НАЖБП составляет от 6,7 до 15 %, в то время как без цирроза — 23 случая на 100 тыс. пациентов в год. Скрининг наиболее целесообразен у пациентов с НАЖБП и ЦП либо без цирроза, но у больных старше 55 лет, с повышением аланинаминотрансферазы и/или с сахарным диабетом.

Вышеуказанные наблюдения приводят нас к гипотезе о нецелесообразности рассмотрения полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3* как значимого фактора риска развития ГЦР. Вероятно, что пациентов с наличием хотя бы одного минорного аллеля G rs738409 следует включать в программы скрининга на предмет выявления ГЦР уже после развития цирроза или при наличии дополнительных факторов риска. Однако для подтверждения выдвигаемых гипотез необходимо включение пациентов с полиморфизмом в длительные проспективные исследования.

Заключение

Частота однонуклеотидного полиморфизма значительно различается у пациентов с НАЖБП, ЦП и ГЦР по сравнению с контрольной группой с существенным преобладанием гомозигот GG в группе ЦП (26,2 % по сравнению с 4,3 % в контрольной группе).

Результаты исследования частоты различных генотипов rs738409 в гене *PNPLA3* у пациентов

с НАЖБП, ЦП и ГЦР указывают на более высокий шанс прогрессирования НАЖБП до ЦП с последующим развитием ГЦР у носителей минорных аллелей G. Дополнительными факторами риска являются избыточная масса тела, артериальная гипертензия и сахарный диабет.

Литература / References

- Ahmed A., Wong R.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease review: Diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2062–70. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.029
- Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
- Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. Роль молекулярно-генетических факторов в патогенезе и диагностике неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы и собственные данные). *Медицинский алфавит*. 2020;5:13–9. [Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Lapin S.V., Emanuel V.L. Role of molecular genetic factors in pathogenesis and diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (literature review and own data). *Medical alphabet*. 2020;5:13–9. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-13-19
- Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:460190. DOI: 10.1155/2015/460190
- Roe J.D., Garcia L.A., Klimentidis Y.C., Coletta D.K. Association of *PNPLA3* I148M with liver disease biomarkers in Latinos. *Hum Hered*. 2021;86(1–4):21–7. DOI: 10.1159/000520734
- Dai G., Liu P., Li X., Zhou X., He S. Association between *PNPLA3* rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14324. DOI: 10.1097/MD.00000000000014324
- Ковязина В.П., Назаров В.Д., Лапин С.В., Марченко Н.В., Сидоренко Д.В. Роль полиморфизма гена *PNPLA3* в развитии неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, проживающих в Санкт-Петербурге: пилотное исследование. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019;2:22–3. [Koviazina V.P., Nazarov V.D., Lapin S.V., Marchenko N.V., Sidorenko D.V. Role of *PNPLA3* gene polymorphism in the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients living in St. Petersburg: A pilot study. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2019;2:22–3. (In Russ.)].
- Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. и др. Влияние полиморфизма гена *PNPLA3* на течение неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ*. 2019;27(12):85–8. [Raikhelson K.L., Koviazina V.P., Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Lapin S.V., Emanuel V.L., et al. *PNPLA3* gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. *RMJ*. 2019;27(12):85–8. (In Russ.)].
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена *PNPLA3* у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;11:24–32. [Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A., Novikov D.G. Study of *PNPLA3* gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;11:24–32. (In Russ.)].
- Никитин И.Г., Тихомирова А.С., Жинжило Т.А., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кисляков В.А. и др. Связь цирроза печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени с полиморфизмом гена *PNPLA3* rs738409. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):148–54. [Nikitin I.G., Tikhomirova A.S., Zhinzilo T.A., Vinitskaya E.V., Sandler Y.G., Kislyakov V.A., et al. Liver cirrhosis as the outcome of non-alcoholic fatty liver disease associated with *PNPLA3* gene RS738409 polymorphism. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):148–54. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
- Krawczyk M., Grnhage F., Zimmer V., Lammert F. Variant adiponutrin (*PNPLA3*) represents a common fibrosis risk gene: Non-invasive elastography-based study in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2011;55(2):299–306. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.042
- Burlone M.E., Rossini A., Momo E., Colletta C., Leutner M., Minisini R., et al. A composite score including BMI liver stiffness and rs738409 *PNPLA3* genotype might spare liver biopsies to most NAFLD patients maintaining 95 % diagnostic accuracy. *Hepatology*. NJ, USA: Wiley-Blackwell, 2012;56:885–98.
- Guichelaar M.M.J., Gawrieh S., Olivier M., Viker K., Krishnan A., Sanderson S., et al. Interactions of allelic variance of *PNPLA3* with nongenetic factors in predicting NASH and nonhepatic complications of severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):1935–41. DOI: 10.1002/oby.20327
- Rotman Y., Koh C., Zmuda J.M., Kleiner D.E., Liang T.J. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (*PNPLA3*) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):894–903. DOI: 10.1002/hep.23759
- Hotta K., Yoneda M., Hyogo H., Ochi H., Mizusawa S., Ueno T., et al. Association of the rs738409 polymorphism in *PNPLA3* with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet*. 2010;11(1):172. DOI: 10.1186/1471-2350-11-172
- Falletti E., Fabris C., Cmet S., Cussigh A., Bitetto D., Fontanini E., et al. *PNPLA3* rs738409C/G polymorphism in cirrhosis: Relationship with the aetiology of liver disease and hepatocellular carcinoma occurrence. *Liver Int*. 2011;31(8):1137–43. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02534.x
- Guyot E., Sutton A., Rufat P., Laguillier C., Mansouri A., Moreau R., et al. *PNPLA3* rs738409, hepatocellular carcinoma occurrence and risk model prediction in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(2):312–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.036
- Liu Y-L., Patman G.L., Leathart J.B.S., Piguet A-C., Burt A.D., Dufour J-F., et al. Carriage of the *PNPLA3* rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(1):75–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.030

20. Takeuchi Y., Ikeda F., Moritou Y., Hagihara H., Yasunaka T., Kuwaki K., et al. The impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis. *J Gastroenterol.* 2013;48(3):405–12. DOI: 10.1007/s00535-012-0647-3
21. Burza M.A., Pirazzi C., Maglio C., Sjöholm K., Mancina R.M., Svensson P.-A., et al. PNPLA3 148M (rs738409) genetic variant is associated with hepatocellular carcinoma in obese individuals. *Dig Liver Dis.* 2012;44(12):1037–41. DOI: 10.1016/j.dld.2012.05.006
22. Reig M., Gambato M., Man N.K., Robert J.P., Victor D., Orzi L.A., et al. Should patients with NAFLD/NASH be surveyed for HCC? *Transplantation.* 2019;103(1):39–44. DOI: 10.1097/TP.0000000000002361

Сведения об авторах

Петкау Владислав Владимирович — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: vpetkau@yandex.ru;
620039, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 29;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Цаур Григорий Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница».

Контактная информация: tsaurga@mis66.ru;
620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Бессонова Елена Николаевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Свердловского областного гепатологического центра ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Контактная информация: benbessonova@yandex.ru;
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Каримова Алиса Алексеевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: otd.mspo@gmail.com;
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-096X>

Information about the authors

Vladislav V. Petkau — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; Associate Professor at the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University.

Contact information: vpetkau@yandex.ru;
620039, Ekaterinburg, Soboleva str., 29;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Grigory A. Tsaur — Dr. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of Laboratory Medicine and Bacteriology, Ural State Medical University; Director of Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathology, Regional Children's Clinical Hospital.

Contact information: tsaurga@mis66.ru;
620149, Ekaterinburg, Serafimiy Derybinoy str., 32.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Elena N. Bessonova* — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Therapy, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Ural State Medical University; Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.

Contact information: benbessonova@yandex.ru;
620102, Ekaterinburg, Volgogradskaya str., 185.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Alisa A. Karimova — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Ural State Medical University.

Contact information: otd.mspo@gmail.com;
620028, Ekaterinburg, Repina str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-096X>

Поступила: 01.12.2022 Принята: 05.06.2023 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 01.12.2022 Accepted: 05.06.2023 Published: 30.08.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-30-37>
UDC 616.36-003.826+616.36.004+616.36.006.6]:575.174.015.3



Research of *PNPLA3* I148M Gene Polymorphism in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, with Liver Cirrhosis and with Hepatocellular Carcinoma

Vladislav V. Petkau^{1,2}, Grigory A. Tsaurov^{2,3}, Elena N. Bessonova^{2,4,*}, Alisa A. Karimova²

¹ Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary, Yekaterinburg, Russian Federation

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

Aim: to determine the frequency of *PNPLA3* rs738409 C>G gene polymorphism, leading to p.I148M substitution, in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and to reveal the association between polymorphism and probable NAFLD outcomes: liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC).

Materials and methods. The study was conducted according to the "case-control" design, three main groups were formed: a group with NAFLD ($n = 46$), a group with LC ($n = 61$), a group with HCC ($n = 50$), as well as a control group ($n = 70$), for all groups we performed genotyping of the rs738409 polymorphism of the *PNPLA3* gene. The relationship between the occurrence of different genotype variants and the diagnosis of patients was evaluated, the odds ratio (OR) of progression of NAFLD and the reliability of intergroup differences were determined.

Results. NAFLD patients with *PNPLA3* I148M polymorphism have a significantly higher chance of developing LC and HCC. The odds ratio for the GG genotype was 7.94 (95 % CI: 2.19–28.84; $p = 0.030$) for LC and 6.51 (95 % CI: 1.15–4.08; $p = 0.039$) — for HCC with concomitant LC. The presence of the minor G allele also increases the likelihood of transition from NAFLD to LC (OR = 2.38; 95 % CI: 1.41–4.02; $p = 0.010$) and HCC in the presence of cirrhosis (OR = 2.17; 95 % CI: 1.15–4.08; $p = 0.039$). Differences in the frequency of *PNPLA3* polymorphism between the NAFLD and HCC groups were not significant. Additional risk factors for HCC associated with NAFLD are overweight (OR = 5.14; 95 % CI: 1.94–13.67; $p < 0.001$), arterial hypertension (OR = 8.49; 95 % CI: 3.05–23.62; $p < 0.001$) and diabetes mellitus (OR = 8.57; 95 % CI: 1.03–71.48; $p = 0.032$).

Conclusion. The frequency of single nucleotide polymorphism *PNPLA3* significantly differs in patients with NAFLD, cirrhosis and HCC compared with the control group of healthy volunteers. The *PNPLA3* I148M polymorphism increases the incidence of NAFLD progression to cirrhosis and HCC, but only with concomitant cirrhosis.

Keywords: *PNPLA3*, NAFLD, liver cirrhosis, hepatocellular cancer

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Petkau V.V., Tsaurov G.A., Bessonova E.N., Karimova A.A. Research of *PNPLA3* I148M Gene Polymorphism in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, with Liver Cirrhosis and with Hepatocellular Carcinoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):30–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-30-37>

Исследование полиморфизма гена *PNPLA3* I148M у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком

В.В. Петкау^{1,2}, Г.А. Цауров^{2,3}, Е.Н. Бессонова^{2,4,*}, А.А. Каримова²

¹ ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

³ ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

Цель исследования: определение частоты полиморфизма rs738409 C>G в гене *PNPLA3*, приводящего к аминокислотной замене p.I148M, у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) и выявления ассоциации данного полиморфизма с вероятными исходами НАЖБП — циррозом печени (ЦП) и гепатоцеллюлярной карциномой (ГЦР).

Материалы и методы. Исследование проведено по дизайну «случай-контроль». Были сформированы три основные группы: группа с НАЖБП ($n = 46$), группа с ЦП в исходе НАЖБП ($n = 61$), группа с ГЦР на фоне НАЖБП ($n = 50$), а также контрольная группа ($n = 70$), для которой выполнялось генотипирование полиморфизма rs738409 в гене *PNPLA3*. Оценивалась связь между частотой различных вариантов генотипа rs738409 C>G и диагнозом пациентов, рассчитано отношение шансов прогрессирования НАЖБП до ЦП и ГЦР, достоверность межгрупповых различий.

Результаты. Пациенты с НАЖБП с полиморфизмом *PNPLA3* I148M имеют статистически значимо больший шанс развития ЦП и ГЦР. Отношение шансов (ОШ) при генотипе GG составило 7,94 (95 % ДИ: 2,19–28,84; $p = 0,030$) для ЦП и 6,51 (95 % ДИ: 1,15–4,08; $p = 0,039$) для ГЦР на фоне ЦП. Наличие минорного аллеля G также увеличивает вероятность перехода НАЖБП в ЦП (ОШ = 2,38; 95 % ДИ: 1,41–4,02; $p = 0,010$) и ГЦР на фоне ЦП (ОШ = 2,17; 95 % ДИ: 1,15–4,08; $p = 0,039$). Отличия частоты полиморфизма *PNPLA3* между группами НАЖБП и ГЦР были недостоверны. Дополнительными факторами риска ГЦР на фоне НАЖБП являются избыточная масса тела (ОШ = 5,14; 95 % ДИ: 1,94–13,67; $p < 0,001$), артериальная гипертензия (ОШ = 8,49; 95 % ДИ: 3,05–23,62; $p < 0,001$) и сахарный диабет (ОШ = 8,57; 95 % ДИ: 1,03–71,48; $p = 0,032$).

Выводы. Частота однонуклеотидного полиморфизма *PNPLA3* значительно различается у пациентов с НАЖБП, ЦП и ГЦР по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Полиморфизм *PNPLA3* I148M повышает частоту прогрессирования НАЖБП до ЦП и ГЦР, но только на фоне ЦП.

Ключевые слова: ген *PNPLA3*, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз, гепатоцеллюлярный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Петкау В.В., Цаур Г.А., Бессонова Е.Н., Каримова А.А. Исследование полиморфизма гена *PNPLA3* I148M у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, циррозом печени и гепатоцеллюлярным раком. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):30–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-30-37>

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading chronic liver disease in the world, which can be defined as a hepatic manifestation of a metabolic syndrome characterized by steatosis, which in a number of patients can progress and lead to the development of steatohepatitis, fibrosis, and then liver cirrhosis (LC) or hepatocellular carcinoma (HCC) [1, 2]. Currently, there are no reliable predictors of NAFLD progression, so it is necessary to pay attention to the search for new potential molecular genetic markers [3].

Researchers associate the development of NAFLD with a number of single-nucleotide polymorphisms, in particular, the connection of the polymorphism of the *PNPLA3* gene (patatin like phospholipase domain containing 3) p.I148M (rs738409 C>G) with the development of steatosis was revealed [4]. The more frequent development of HCC may also indicate a probable connection between the polymorphism of the *PNPLA3* gene and HCC secondary to NAFLD [5]. Particular attention is paid to the carrier of the minor G allele as a risk factor of the development of aggressive forms of NAFLD [6].

According to Russian researchers, the presence of a minor allele of the *PNPLA3* gene in patients with NAFLD is associated with the severity of steatosis and cytolytic syndrome [7, 8]. The rs738409 C>G polymorphism in the *PNPLA3* gene can be considered as a marker of the formation and progression of fibrosis in patients with NAFLD being carriers of the G allele [9], as well as an increased risk of liver cirrhosis [10].

Currently, the feasibility of screening in a group of patients with NAFLD and GG variant rs738409

of the *PNPLA3* gene is being studied. Experts believe that additional data are needed to include active monitoring of such patients in clinical recommendations [11].

The aim of the study was to determine the frequency of *PNPLA3* gene polymorphism in patients with NAFLD, and to identify the association of this polymorphism with probable outcomes of NAFLD: liver cirrhosis (LC) and hepatocellular carcinoma (HCC).

Materials and methods

The selection of patients with NAFLD and LC (group 1 and group 2, respectively) was carried out in the Regional Hepatological Center on the basis of the Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. The diagnosis of HCC secondary to NAFLD was established and morphologically confirmed in patients of the Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary (group 3). In all patients included in the observation, the etiological connection of the development of liver pathology with factors such as viral hepatitis, alcohol abuse, taking hepatotoxic drugs or other toxic compounds, cholangitis, hereditary metabolic diseases was excluded; at the same time, steatosis could act as a background or independent disease. When taking medical history, data on concomitant cardiovascular and endocrine pathology, as well as the body mass index (BMI) of patients were taken into account.

To assess the intergroup differences, the “case-control” study design was chosen. Monitoring

of patients with laboratory tests was carried out from January to August 2022. The control group consisted of 70 healthy volunteers — 43 (61 %) women and 27 (39 %) men, without liver pathology and without the above-mentioned risk factors of liver lesions at the age of 30 to 69 years old (mean age — 40 years old).

The genotyping of the rs738409 polymorphism in the *PNPLA3* gene, which leads to the amino acid substitution of p.I148M, was carried out on the basis of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology of the Regional Children's Clinical Hospital of Yekaterinburg. For genotyping, genomic DNA isolated from 300 μ l of peripheral blood collected in a test tube with EDTA using a DNA-Extran kit (ZAO "Syntol", Russia) was used according to the manufacturer's instructions. The concentration of the isolated DNA was measured on a Qubit 4 fluorimeter (Thermo Fisher Scientific, USA) using the Qubit dsDNA BR Assay Kit (Thermo Fisher Scientific, USA). DNA was diluted to the concentration of 20 ng/mL and 5 μ L of solution was introduced into the PCR reaction, which corresponded to 100 ng of DNA. Genotyping by allelic discrimination was performed on the Rotor Gene Q 5 plex device (Qiagen, Germany) using fluorescent probes and primers synthesized by ZAO "DNA-Synthesis" (Russia), the sequences of probes and primers were published earlier [12]. 100 ng of the DNA under study, 900 nmol of each of the primers, 300 nmol of fluorescently labeled hydrolyzable probes, 2.5 μ L of 10 mM deoxynucleotide triphosphates, 2.5 units of SynTaq DNA polymerase (ZAO "Syntol", Russia) were added to the PCR reaction mixture. The amplification conditions were as follows: 95 °C for 5 min, then 40 cycles: 95 °C for 10 s, 55 °C for 30 s and 72 °C for 30 s. The results of real-time PCR were evaluated as follows: in the presence of a fluorescent signal only via the FAM channel, a wild-type homozygote (CC genotype) was detected, in the presence of a fluorescent signal only via the HEX channel — a homozygote for the pathogenic variant (GG genotype), with simultaneous detection of fluorescent signals via two FAM and HEX channels — heterozygote (CG genotype). Negative control (TE buffer used for DNA dissolution) was used in all setups. No fluorescent signals were recorded in the negative control.

Statistical processing of study results was carried out in software products Statistica 10 (StatSoft Inc., USA), Microsoft Excel (Microsoft Corp., USA) with the calculation of statistical averages (mean and median values, standard sampling error, standard deviation, etc.). The relationship between the frequency of various variants of the *PNPLA3* gene genotype (in particular, the frequency of the minor

G allele) and the diagnosis (NAFLD, LC, HCC) was assessed based on the results of constructing conjugacy tables and subsequent determination of the odds ratio (OR) within the 95 % confidence interval (95 % CI). The statistical significance of the intergroup differences was assessed based on the results of the calculation of the non-parametric Mann — Whitney test for unconjugated samples.

Results

Group 1 with NAFLD included 46 patients (17 (37 %) men and 29 (63 %) women), mean age — 43.0 ± 9.3 years old. Overweight was found in 7 patients (15.2 %), arterial hypertension (AH) — in 6 (13.0 %), coronary heart disease (CHD) — in 6 (13.0 %), diabetes mellitus (DM) — in 1 (2.2 %). Group 2 with LC included 61 patients (19 (31 %) men and 42 (69 %) women), mean age — 52.0 ± 9.0 years old. In this group, there were more patients with overweight ($n = 30$; 49.2 %) and concomitant diseases in the form of hypertension ($n = 29$; 47.5 %), coronary heart disease ($n = 13$; 21.3 %) and diabetes ($n = 15$; 24.6 %). Group 3 with HCC was represented by 50 patients (33 (66 %) men and 17 (34 %) women) with a slightly higher average age — 61.0 ± 6.3 years old, and similar concomitant diseases: 24 patients (48.0 %) — with overweight, 28 patients (56.0 %) — with hypertension, 13 patients (26.0 %) — with coronary artery disease and 8 patients (16.0 %) — with diabetes. Differences in the frequency of overweight, hypertension, diabetes were statistically significant between patients with LC and NAFLD, between patients with HCC and NAFLD, and insignificant between patients with HCC and LC (Table 1).

Unfortunately, it was not possible to evaluate the effect of *PNPLA3* polymorphism on the progression of NAFLD to LC and HCC in isolation in patients with additional risk factors due to the insufficient number of such patients. The main analysis revealed significant differences in the frequency of single-nucleotide polymorphism rs738409 in the *PNPLA3* gene between the study groups and the control group (Fig. 1).

CG and GG genotypes were significantly more common in the follow-up groups of patients with NAFLD, LC and HCC (58.7 %, 62.3 % and 64.0 %, respectively) compared with the control group (45.7 %). The frequency of GG homozygotes is especially high in the LC group (26.2 % compared to 4.3 % in the control group).

The minor G allele was determined significantly more often in the NAFLD, LC and HCC groups compared to the control (Fig. 2).

There are also more pronounced differences in the frequency of the minor G allele in the LC group (44.3 % compared with 25.0 % in the control group).

The assessment of the reliability of differences in the frequency of a particular variant of the *PNPLA3*

Table 1. Pairwise comparison of the incidence of overweight, arterial hypertension, coronary heart disease and diabetes mellitus in the study groups according to odds ratios with a 95 % confidence interval, taking into account a two-sided *p*-test for the significance of differences

Таблица 1. Попарное сравнение частоты избыточной массы тела, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и сахарного диабета в исследуемых группах по показателям отношения шансов при 95%-ном доверительном интервале с учетом двухстороннего *p*-критерия значимости различий

Parameter Параметр	LC — NAFLD ЦП — НАЖБП	HCC — NAFLD ГЦР — НАЖБП	HCC — LC ГЦР — ЦП
Overweight Избыточная масса тела	5.392 (2.089–13.918) <i>p</i> < 0.001	5.143 (1.935–13.666) <i>p</i> < 0.001	0.954 (0.451–2.016) <i>p</i> = 1.000
AH / AG	6.042 (2.235–16.331) <i>p</i> < 0.001	8.485 (3.048–23.619) <i>p</i> < 0.001	1.404 (0.663–2.977) <i>p</i> = 0.446
CHD / ИБС	1.806 (0.629–5.183) <i>p</i> = 0.315	2.342 (0.807–6.799) <i>p</i> = 0.131	1.297 (0.538–3.128) <i>p</i> = 0.654
DM / СД	14.674 (1.860–115.774) <i>p</i> = 0.001	8.571 (1.028–71.481) <i>p</i> = 0.032	0.584 (0.225–1.517) <i>p</i> = 0.348

Note: AH — arterial hypertension; CHD — coronary heart disease; DM — diabetes mellitus; NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома.

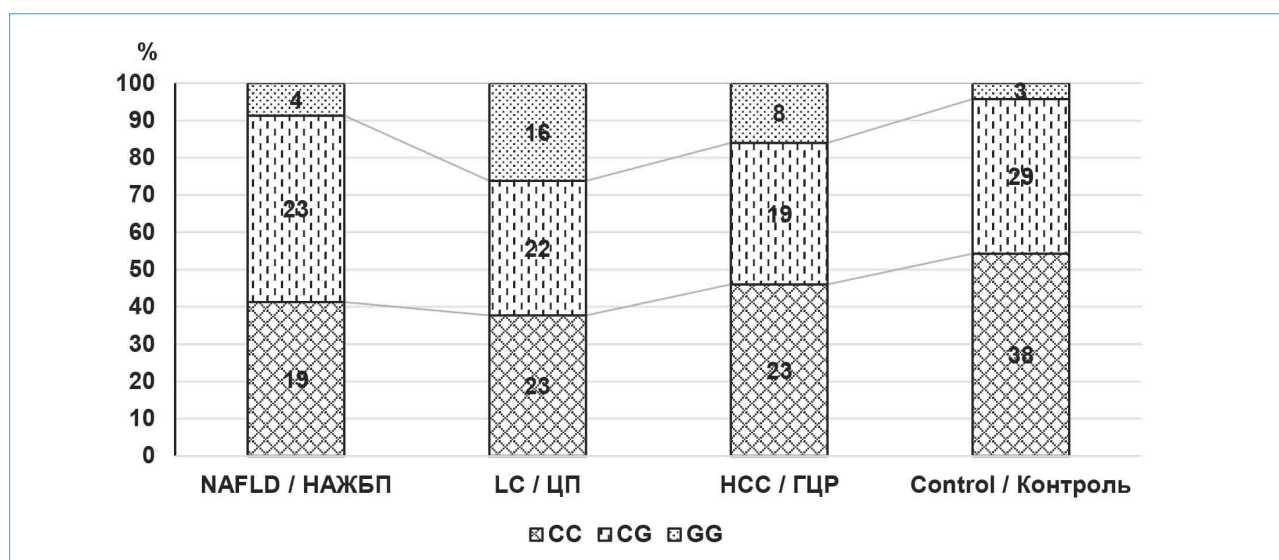


Figure 1. Frequency of various *PNPLA3* genotypes occurrence (NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma)

Рисунок 1. Частота различных генотипов *PNPLA3* (НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома)

gene in patients with NAFLD and the calculation of OR enable to estimate the probability of progression of NAFLD to LC and/or to HCC in patients with the polymorphism under study. Indeed, more extensive and long-term studies are needed to form reasonable conclusions about the role of *PNPLA3* polymorphism in the development of aggressive forms of NAFLD, however, the calculated OR indicators can be fully applied to the population under consideration (Table 2).

In the course of the study, we found that patients with a minor G allele had a statistically significantly

higher chance of LC development (OR = 2.38; 95 % CI: 1.41–4.02; *p* = 0.010), and an insignificant chance of HCC development (OR = 1.62; 95 % CI: 0.92–2.83; *p* = 0.217). However, if we take patients with HCC secondary to LC, the differences become significant (OR = 2.17; 95 % CI: 1.15–4.08; *p* = 0.039). There are also significant differences in the higher frequency of the GG genotype in comparison with the control group in patients with LC (*p* = 0.030), HCC (*p* = 0.029) and HCC with LC (*p* = 0.005).

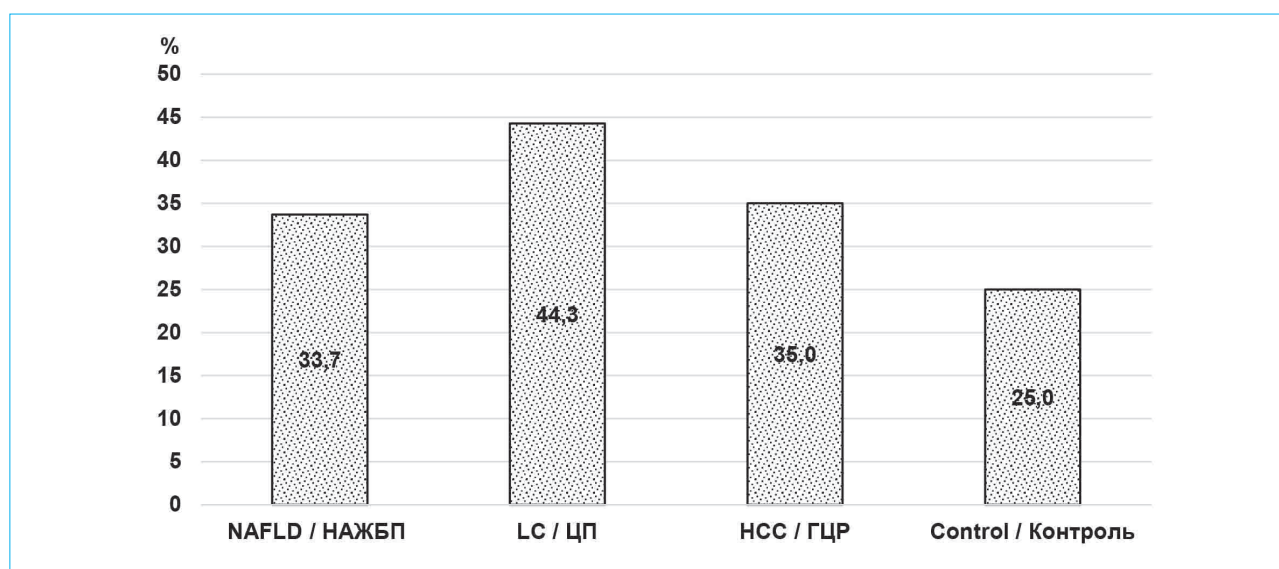


Figure 2. Frequency of the minor G allele occurrence (NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma)

Рисунок 2. Частота минорного аллеля G (НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома)

Table 2. Pairwise comparison of the main groups with the control group ($n = 70$) according to odds ratios with a 95 % confidence interval, taking into account a two-sided p -test for the significance of differences

Таблица 2. Попарное сравнение основных групп с контрольной группой ($n = 70$) по показателям отношения шансов при 95%-ном доверительном интервале с учетом двухстороннего p -критерия значимости различий

Genotype Генотип	NAFLD / НАЖБП, $n = 46$	LC / ЦП, $n = 61$	HCC / ГЦР, $n = 50$	ГЦР и ЦП / HCC and LC, $n = 31$
CC	0.59 (0.28–1.26) $p = 0.240$	0.51 (0.253–1.03) $p = 0.102$	0.72 (0.35–1.49) $p = 0.443$	0.53 (0.23–1.26) $p = 0.216$
CG	1.41 (0.67–2.99) $p = 0.439$	0.80 (0.39–1.62) $p = 0.598$	0.87 (0.41–1.82) $p = 0.752$	0.89 (0.38–2.12) $p = 0.829$
GG	2.13 (0.45–9.98) $p = 0.691$	7.94 (2.19–28.84) $p = 0.030$	4.25 (1.07–16.94) $p = 0.029$	6.51 (1.56–27.24) $p = 0.005$
G allele Аллель G	1.53 (0.86–2.72) $p = 0.190$	2.38 (1.41–4.02) $p = 0.010$	1.62 (0.92–2.83) $p = 0.217$	2.17 (1.15–4.08) $p = 0.039$

Note: NAFLD — non-alcoholic fatty liver disease; LC — liver cirrhosis; HCC — hepatocellular carcinoma

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП — цирроз печени; ГЦР — гепатоцеллюлярная карцинома.

Discussion

The *PNPLA3* p.I148M polymorphism increases the frequency of LC and HCC development secondary to NAFLD, and differences are observed both when compared with the control group and when comparing the main groups with each other. The frequency of the minor G allele in the HCC group was lower than in patients from the LC group (35.0 and 44.3 %, respectively), however, when analyzing the subgroup of patients in whom

HCC occurs secondary to LC, we observe identical frequency indicators in this subgroup (41.9 %) and in the main LC group (44.3 %). At the same time, in the HCC subgroup without LC, the minor G allele is observed only in 23.7 % of patients, which is comparable with the control group (25.0 %). This can be explained by the fact that HCC develops in patients with NAFLD through the LC stage.

Our results of estimating the frequency of single-nucleotide polymorphism of *PNPLA3* and minor G allele in patients with liver pathology

Table 3. *PNPLA3* polymorphismТаблица 3. Полиморфизм *PNPLA3*

Group of patients Группа пациентов	Location Локация	Authors / Авторы	Number of observations Количество наблюдений	<i>PNPLA3</i> polymorphism (OR; 95% CI) Полиморфизм <i>PNPLA3</i> (ОШ; 95 % ДИ)	Frequency of genotype occurrence, % Частота выявления генотипа, %		
					CC	CG	GG
Fibrosis / LC as a result of NAFLD Фиброз / ЦП в результате НАЖБП	Europe Европа	Burlone M.E. et al. [13]	60	3.21 (1.56–8.65)	46	32	22
		Krawczyk M. et al. [12]	899	1.47 (1.00–2.15)	54	39	7
	USA США	Guichelaar M.M.J. et al. [14]	72	2.00 (0.71–5.80)	50	39	11
		Rotman Y. et al. [15]	894	1.20 (0.97–1.48)	26	45	29
Фиброз / ЦП в результате НАЖБП	Japan Япония	Hotta K. et al. [16]	253	1.31 (0.95–1.79)	18	42	40
	Russia Россия	The author's research Авторское исследование	61	2.38 (1.41–4.02)	38	36	26
HCC / ГЦР	Europe Европа	Falleti E. et al. [17]	91	1.22 (0.90–1.65)	35	45	20
		Guyot E. et al. [18]	159	1.06 (0.82–1.38)	47	39	14
		Liu Y.-L. et al. [19]	33	2.25 (1.05–4.82)	42	44	14
	Japan Япония	Takeuchi Y. et al. [20]	50	1.27 (0.51–3.17)	7	39	53
	Russia Россия	The author's research Авторское исследование	50	1.62 (0.92–2.83)	46	38	16

Note: NAFLD – non-alcoholic fatty liver disease; LC – liver cirrhosis; HCC – hepatocellular carcinoma.

Примечание: НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени; ЦП – цирроз печени; ГЦР – гепатоцеллюлярная карцинома.

compared with healthy volunteers are comparable with the literature data (Table 3).

Small volume of samples of patients with HCC, and especially patients with HCC of non-viral and non-alcoholic etiology, in comparison with samples of patients with LC as a result of NAFLD, is worth noting. Significant differences in the frequency of *PNPLA3* polymorphism in patients with LC secondary to NAFLD were noted both in our study and in European studies. However, no statistical significance was obtained in HCC, which caused us to select a separate group of HCC secondary to LC and NAFLD.

Overweight is also considered as a predictor of the progression of NAFLD and the development of LC and HCC in patients being carriers of *PNPLA3* 148M alleles. In the study by M.A. Burza et al. [21], OR was 5.9 (95 % CI: 1.5–23.8; $p = 0.013$). In our study, the chance of LC as a result of NAFLD was 5.4 times higher, and the chance of HCC was 5.1 times higher in overweight patients. The data obtained by us also indicate an increase in the frequency of LC and HCC development secondary to NAFLD in patients with hypertension and diabetes. Answering the

question whether screening should be carried out among patients with NAFLD, M. Reig et al., in their review of research data around the world, draw the following conclusions [22]: the probability of HCC development within 10 years in patients with LC secondary to NAFLD ranges from 6.7 to 15 %, while without cirrhosis – 23 cases per 100,000 patients per year. Screening is most appropriate in patients with NAFLD and LC, or without cirrhosis, but in patients older than 55 years, with increased alanine aminotransferase and/or with diabetes.

The observations above lead us to the hypothesis that it is inappropriate to consider the rs738409 polymorphism in the *PNPLA3* gene as a significant risk factor of HCC development. It is likely that patients with at least one minor allele G rs738409 should be included in screening programs for the detection of HCC after the development of cirrhosis or in the presence of additional risk factors. However, to confirm the hypotheses put forward, it is necessary to include patients with polymorphism in long-term prospective studies.

Conclusion

The frequency of single-nucleotide polymorphism significantly differs in patients with NAFLD, LC and HCC compared with the control group with a significant predominance of GG homozygotes in the LC group (26.2 % compared with 4.3 % in the control group).

References / Литература

- Ahmed A., Wong R.J., Harrison S.A. Nonalcoholic fatty liver disease review: Diagnosis, treatment, and outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2062–70. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.07.029
- Younossi Z., Anstee Q.M., Marietti M., Hardy T., Henry L., Eslam M., et al. Global burden of NAFLD and NASH: Trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(1):11–20. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.109
- Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. Роль молекулярно-генетических факторов в патогенезе и диагностике неалкогольной жировой болезни печени (обзор литературы и собственные данные). *Медицинский алфавит*. 2020;5:13–9. [Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Lapin S.V., Emanuel V.L. Role of molecular genetic factors in pathogenesis and diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (literature review and own data). *Medical alphabet*. 2020;5:13–9 (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-5-13-19
- Dongiovanni P., Romeo S., Valenti L. Genetic factors in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver and steatohepatitis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:460190. DOI: 10.1155/2015/460190
- Roe J.D., Garcia L.A., Klimentidis Y.C., Coletta D.K. Association of *PNPLA3* I148M with liver disease biomarkers in Latinos. *Hum Hered*. 2021;86(1–4):21–7. DOI: 10.1159/000520734
- Dai G., Liu P., Li X., Zhou X., He S. Association between *PNPLA3* rs738409 polymorphism and nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) susceptibility and severity: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(7):e14324. DOI: 10.1097/MD.00000000000014324
- Ковязина В.П., Назаров В.Д., Лапин С.В., Марченко Н.В., Сидоренко Д.В. Роль полиморфизма гена *PNPLA3* в развитии неалкогольной жировой болезни печени у пациентов, проживающих в Санкт-Петербурге: пилотное исследование. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2019;2:22–3. [Koviazina V.P., Nazarov V.D., Lapin S.V., Marchenko N.V., Sidorenko D.V. Role of *PNPLA3* gene polymorphism in the development of non-alcoholic fatty liver disease in patients living in St. Petersburg: A pilot study. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2019;2:22–3. (In Russ.)].
- Райхельсон К.Л., Ковязина В.П., Сидоренко Д.В., Назаров В.Д., Лапин С.В., Эмануэль В.Л. и др. Влияние полиморфизма гена *PNPLA3* на течение неалкогольной жировой болезни печени. *РМЖ*. 2019;27(12):85–8. [Raikhelson K.L., Koviazina V.P., Sidorenko D.V., Nazarov V.D., Lapin S.V., Emanuel V.L., et al. *PNPLA3* gene polymorphism impact on the nonalcoholic fatty liver disease course. *RMJ*. 2019;27(12):85–8. (In Russ.)].
- Кролевец Т.С., Ливзан М.А., Ахмедов В.А., Новиков Д.Г. Исследование полиморфизма гена *PNPLA3* у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и различной стадией фиброза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;11:24–32. [Krolevets T.S., Livzan M.A., Akhmedov V.A., Novikov D.G. Study of *PNPLA3* gene polymorphism in patients with non-alcoholic fatty liver disease and various stages of fibrosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;11:24–32. (In Russ.)].
- Никитин И.Г., Тихомирова А.С., Жинжило Т.А., Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кисляков В.А. и др. Связь цирроза печени в исходе неалкогольной жировой болезни печени с полиморфизмом гена *PNPLA3* rs738409. *Архивъ внутренней медицины*. 2020;10(2):148–54. [Nikitin I.G., Tikhomirova A.S., Zhinzilo T.A., Vinitskaya E.V., Sandler Y.G., Kislyakov V.A., et al. Liver cirrhosis as the outcome of non-alcoholic fatty liver disease associated with *PNPLA3* gene RS738409 polymorphism. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2020;10(2):148–54. (In Russ.)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-2-148-154
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.019
- Krawczyk M., Grnhage F., Zimmer V., Lammert F. Variant adiponutrin (*PNPLA3*) represents a common fibrosis risk gene: Non-invasive elastography-based study in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2011;55(2):299–306. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.10.042
- Burlone M.E., Rossini A., Momo E., Colletta C., Leutner M., Minisini R., et al. A composite score including BMI liver stiffness and rs738409 *PNPLA3* genotype might spare liver biopsies to most NAFLD patients maintaining 95 % diagnostic accuracy. *Hepatology*. NJ, USA: Wiley-Blackwell, 2012;56:885–98.
- Guichelaar M.M.J., Gawrieh S., Olivier M., Viker K., Krishnan A., Sanderson S., et al. Interactions of allelic variance of *PNPLA3* with nongenetic factors in predicting NASH and nonhepatic complications of severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(9):1935–41. DOI: 10.1002/oby.20327
- Rotman Y., Koh C., Zmuda J.M., Kleiner D.E., Liang T.J. The association of genetic variability in patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (*PNPLA3*) with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010;52(3):894–903. DOI: 10.1002/hep.23759
- Hotta K., Yoneda M., Hyogo H., Ochi H., Mizusawa S., Ueno T., et al. Association of the rs738409 polymorphism in *PNPLA3* with liver damage and the development of nonalcoholic fatty liver disease. *BMC Med Genet*. 2010;11(1):172. DOI: 10.1186/1471-2350-11-172
- Falletti E., Fabris C., Cmet S., Cussigh A., Bitetto D., Fontanini E., et al. *PNPLA3* rs738409C/G polymorphism in cirrhosis: Relationship with the aetiology of liver disease and hepatocellular carcinoma occurrence. *Liver Int*. 2011;31(8):1137–43. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02534.x
- Guyot E., Sutton A., Rufat P., Laguillier C., Mansouri A., Moreau R., et al. *PNPLA3* rs738409, hepatocellular carcinoma occurrence and risk model prediction in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(2):312–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.09.036
- Liu Y-L., Patman G.L., Leathart J.B.S., Piguet A-C., Burt A.D., Dufour J-F., et al. Carriage of the *PNPLA3* rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014;61(1):75–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.02.030

20. Takeuchi Y., Ikeda F., Moritou Y., Hagihara H., Yasunaka T., Kuwaki K., et al. The impact of patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 polymorphism on hepatocellular carcinoma prognosis. *J Gastroenterol.* 2013;48(3):405–12. DOI: 10.1007/s00535-012-0647-3
21. Burza M.A., Pirazzi C., Maglio C., Sjöholm K., Mancina R.M., Svensson P.-A., et al. PNPLA3 I148M (rs738409) genetic variant is associated with hepatocellular carcinoma in obese individuals. *Dig Liver Dis.* 2012;44(12):1037–41. DOI: 10.1016/j.dld.2012.05.006
22. Reig M., Gambato M., Man N.K., Robert J.P., Victor D., Orzi L.A., et al. Should patients with NAFLD/NASH be surveyed for HCC? *Transplantation.* 2019;103(1):39–44. DOI: 10.1097/TP.0000000000002361

Information about the authors

Vladislav V. Petkau — Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncological Dispensary; Associate Professor at the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University. Contact information: vpetkau@yandex.ru; 620039, Ekaterinburg, Soboleva str., 29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Grigory A. Tsaur — Dr. Sci. (Med.), Associated Professor of the Department of Laboratory Medicine and Bacteriology, Ural State Medical University; Director of Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathology, Regional Children's Clinical Hospital. Contact information: tsaurga@mis66.ru; 620149, Ekaterinburg, Serafimy Derybinoy str., 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Elena N. Bessonova* — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Therapy, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining, Ural State Medical University; Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. Contact information: benbessonova@yandex.ru; 620102, Ekaterinburg, Volgogradskaya str., 185. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Alisa A. Karimova — Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Ural State Medical University. Contact information: otd.mspo@gmail.com; 620028, Ekaterinburg, Repina str., 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-096X>

Сведения об авторах

Петкау Владислав Владимирович — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии ГАУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: vpetkau@yandex.ru; 620039, г. Екатеринбург, ул. Соболева, 29; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Цаур Григорий Анатольевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница». Контактная информация: tsaurga@mis66.ru; 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

Бессонова Елена Николаевна* — доктор медицинских наук, доцент кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель Свердловского областного гепатологического центра ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1». Контактная информация: benbessonova@yandex.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Каримова Алиса Алексеевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры управления и экономики фармации ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: otd.mspo@gmail.com; 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-096X>

Submitted: 01.12.2022 Accepted: 05.06.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 01.12.2022 Принята: 05.06.2023 Опубликовано: 30.08.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Первый региональный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на базе региональной информационной системы здравоохранения Санкт-Петербурга: принципы функционирования, результаты апробации, план развития

Ю.П. Успенский^{1,2}, А.М. Сарана³, Л.Н. Мелентьева³, А.В. Язенок⁴, С.В. Петров⁵, Ю.А. Фоминых^{1,2,*}, С.В. Иванов^{1,2,*}, А.В. Шотик^{2,5}, А.М. Сегаль^{1,6}, Т.В. Горбачева⁴, С.Д. Плотникова⁴, К.В. Дронов⁴

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

³ Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: представить принципы функционирования регионального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), проживающих в Санкт-Петербурге, на базе городской информационной системы здравоохранения (Регистр ВЗК СПб).

Основные положения. Регистр ВЗК СПб состоит из общестатистического и клинического модулей. Общестатистический модуль позволяет проанализировать по региону в целом информацию о распространенности язвенного колита и болезни Крона, количестве обращений пациентов в лечебные учреждения, оценить нагрузку на систему здравоохранения, оценить демографические особенности данной категории пациентов, маршрутизацию и летальность. Клинический модуль Регистра ВЗК СПб позволяет оценить специфические для ВЗК признаки в проспективном наблюдении, регистровая форма для внесения информации интегрируется в статус пациента в медицинской информационной системе лечебного учреждения. Регистр ВЗК функционирует на базе СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» в рамках региональной системы сбора медицинских данных государственной информационной системы «Региональный фрагмент единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». Продолжается накопление проспективных данных в клиническом модуле, что в ближайшее время позволит апробировать и настроить автоматизированный аналитический блок регистра.

Заключение. Функционирование Регистра ВЗК СПб позволит решить следующие первостепенные задачи в масштабах региона: оценка эпидемиологических особенностей ВЗК в Санкт-Петербурге; динамическая оценка характеристик заболевания пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге; оценка и планирование ресурсов здравоохранения, требуемых для оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК в Санкт-Петербурге; усовершенствование подходов к терапии пациентов с ВЗК на основании проспективного изучения течения заболевания с учетом специфики региона, в т. ч. изучение эффективности и переносимости длительной генно-инженерной биологической терапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, регистр заболевания, популяционный регистр, Регистр ВЗК СПб, Санкт-Петербург, эпидемиология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Сарана А.М., Мелентьева Л.Н., Язенок А.В., Петров С.В., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Шотик А.В., Сегаль А.М., Горбачева Т.В., Плотникова С.Д., Дронов К.В. Первый региональный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на базе региональной информационной системы здравоохранения Санкт-Петербурга: принципы функционирования, результаты апробации, план развития. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):38–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-38-57>

The First Saint Petersburg Regional Inflammatory Bowel Diseases Registry on the Basis of the Regional Health Information System: Principles of Functioning, Testing Results, Plan of Development

Yury P. Uspenskiy^{1,2}, Andrei M. Sarana³, Lyudmila N. Melentyeva³, Arkady V. Yazenok⁴, Sergei V. Petrov⁵, Yulia A. Fominykh^{1,2}, Sergei V. Ivanov^{1,2,*}, Angelika V. Shotik^{2,5}, Anastasia M. Segal^{1,6}, Tamara V. Gorbacheva⁴, Svetlana D. Plotnikova⁴, Konstantin V. Dronov⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Health Committee of the Government of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg Medical Center of Information and Analysis, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Elizavetinskaya Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Saint Petersburg City Clinical Hospital No. 31, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to present the principles of functioning of the regional registry of inflammatory bowel disease (IBD) patients in Saint Petersburg on the basis of the City Health Information System (Saint Petersburg IBD Registry).

Key points. The Saint Petersburg IBD Registry consists of General Statistical Module and Clinical Module. The General Statistical Module is intended to analyze the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease, the number of patient visits to medical institutions; to assess the burden on the healthcare system, demographic characteristics, routing and mortality for the whole region. The Clinical Module allows to assess the IBD features in prospective observation. The register case report form is integrated into the patient's status in the Medical Information System of the medical institution. Saint Petersburg IBD Registry operates on the basis of the Saint Petersburg Medical Center of Information and Analysis within the framework of the Regional Medical Data Collection System of the Russian state information system "Regional Fragment of the Unified State Information System in the Healthcare Branch". The accumulation of prospective data in the Clinical Module continues, which in the near future will make it possible to test and configure the automated analytical block of the registry.

Conclusion. The functioning of the Saint Petersburg IBD Registry allows to achieve following primary goals within region: assessment of the epidemiological features of IBD in Saint Petersburg; dynamic assessment of the disease features; assessment and planning of health care resources required to provide care to IBD patients; improvement of approaches to the treatment taking into account the specifics of the region; assessment of the effectiveness and tolerability of specific treatment including biologics.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, disease register, population register, Saint Petersburg IBD Registry, Saint Petersburg, epidemiology

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Uspenskiy Y.P., Sarana A.M., Melentyeva L.N., Yazenok A.V., Petrov S.V., Fominykh Y.A., Ivanov S.V., Shotik A.V., Segal A.M., Gorbacheva T.V., Plotnikova S.D., Dronov K.V. The First Saint Petersburg Regional Inflammatory Bowel Diseases Registry on the Basis of the Regional Health Information System: Principles of Functioning, Testing Results, Plan of Development. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):38–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-38-57>

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — язвенный колит и болезнь Крона — занимают особое место в структуре гастроэнтерологической патологии, так как являются социальнозначимыми заболеваниями, поражающими лиц молодого трудоспособного возраста, характеризуются прогрессирующим пожизненным течением и приводят к снижению качества жизни, социальной дезадаптации и инвалидизации в случае частого рецидивирования и развития осложнений [1–4].

Одной из причин, по которой ВЗК в Санкт-Петербурге находятся в фокусе внимания городской системы здравоохранения, является то, что согласно Социальному кодексу Санкт-Петербурга пациенты, зарегистрированные в регионе на постоянной основе, имеют право на получение пожизненного медикаментозного лечения язвенного колита и болезни Крона на безвозмездной основе

в рамках регионального льготного лекарственного обеспечения, что требует соответствующего планирования выделяемых государством ресурсов.

Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга проводятся систематические организационные мероприятия, направленные на совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК. В частности, в 2020 г. главным внештатным специалистом-гастроэнтерологом Комитета по здравоохранению была проведена оценка качества диагностических и лечебных мероприятий в отношении данной категории пациентов в Санкт-Петербурге в рамках выездного мониторинга организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «Гастроэнтерология» в стационарах и амбулаторно-поликлинических учреждениях Санкт-Петербурга. Также с участием главного внештатного специалиста-гастроэнтеролога Комитетом по здравоохранению

Правительства Санкт-Петербурга было издано Распоряжение от 24.12.2020 г. № 992-р «О маршрутизации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника», которое, путем создания второго городского центра ВЗК на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», повысило доступность специализированной медицинской помощи данной категории пациентов, а 04.02.2022 г. информационным письмом Комитета по здравоохранению № 01-18-301/22-0-0 был систематизирован учет пациентов, получающих генно-инженерную биологическую терапию в рамках льготного лекарственного обеспечения. Для совершенствования компетенций врачей в отношении данной патологии в IV квартале 2022 г. в шести наиболее крупных гастроэнтерологических центрах и поликлиниках города была проведена серия клинических лекций «Маршрутизация и оказание специализированной медицинской помощи пациентам с ВЗК на амбулаторном этапе», предназначенная для целевой аудитории гастроэнтерологов и врачей терапевтических специальностей.

Вместе с тем эффективное оказание помощи пациентам в организационном плане требует понимания распространенности структуры, маршрутизации и особенностей течения ВЗК в масштабах региона в целом, что необходимо для принятия взвешенных решений в области организации здравоохранения. Именно данное обстоятельство в первую очередь послужило основой создания первого регионального регистра пациентов с ВЗК Санкт-Петербурга (далее — Регистр ВЗК СПб) по инициативе руководства Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и главного внешнего специалиста-гастроэнтеролога.

Регистры заболеваний как инструмент практического здравоохранения и науки

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под термином «регистр заболевания» понимают комплекс полученной систематическим и всеобъемлющим образом задокументированной информации об отдельных пациентах, предназначенной для выполнения научных, клинических или организационных задач [5]. При этом ключевым свойством регистра заболеваний является не объем собранных данных, а их непрерывность, что подразумевает систематическое наполнение регистра информацией [6].

Таким образом, в современном представлении регистр пациентов — это организованная система данных о пациентах с определенным заболеванием, применяемая с клинической, научной и организационной целью, которая с точки зрения научной методологии по сути является наблюдательным аналитическим исследованием с участием пациентов с определенной нозологией. Регистры позволяют в условиях реальной клинической практики оценивать особенности течения заболевания, факторы риска, эффективность различных методов

лечения, динамику состояния пациентов, а также исходы заболевания, что существенным образом методологически отличает их от проспективных научных исследований, как правило, предполагающих строго очерченную популяцию пациентов и изначально ограниченный спектр проверяемых в рамках исследования научных гипотез [7, 8].

Регистры заболеваний активно применяются в здравоохранении всех развитых стран, в том числе благодаря цифровизации и развитию ИТ, а результаты систематического анализа данных регистров активно используются органами управления здравоохранением для принятия решений в сфере общественного здравоохранения и для широкомасштабных научных исследований, результаты которых имеют преимущественно прикладное значение. На основе регистров также разрабатываются методические рекомендации для практического здравоохранения, имеющие цель улучшить здоровье населения и предупредить неблагоприятные исходы того или иного заболевания или состояния.

В контексте ВЗК международный опыт внедрения популяционных регистров различного уровня достаточно обширен, и наибольшее их количество функционирует в Северной Америке и в западноевропейских странах, а также в ряде азиатских стран, в т. ч. в Китае. Тем не менее среди почти двух десятков действующих популяционных регистров специфичными для ВЗК, т. е. фиксирующими особенности течения именно данной категории заболеваний, являются только некоторые из них [6]. Большинство зарубежных регистров, в которые включаются пациенты с ВЗК, основаны на систематическом учете страховых случаев обращения за медицинской помощью пациентов с тем или иным заболеванием, но некоторые из них учитывают специфические особенности течения именно ВЗК (например, при наборе в регистр пациентов через электронные социальные сети для пациентов с данной нозологией) [9]. При этом отсутствует унификация перечня сведений о ВЗК, аккумулируемых в рамках различных регистров даже в пределах одного государства, что во многом обусловлено разнонаправленностью задач, для решения которых создавался тот или иной регистр.

Использование регистров ВЗК, включающих большие массивы данных, позволяет решить научные и практические задачи, недоступные для коротких исследований с участием ограниченного количества пациентов. Например, благодаря шведскому регистру пациентов с ВЗК впервые было выявлено, что наличие хронического колита повышает риск развития у пациентов колоректального рака, но при этом у ближайших родственников пациентов с язвенным колитом риск данного злокачественного образования по сравнению с общей популяцией не увеличивается [10]. Другим примером могут служить результаты анализа

данных датского регистра ВЗК, в рамках которого по итогам наблюдения более чем полутора тысяч пациентов, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли альфа, в сравнении с более чем 50 000 не получавших данную терапию пациентов, было выяснено, что при использовании данной терапии риск развития серьезной оппортунистической инфекции в течение 90 дней после ее начала возрастал на 60 % [11]. Еще одним актуальным примером может служить международный регистр SECURE-IBD, в рамках которого проводится оценка влияния ВЗК-ассоциированных факторов, используемой терапии и коморбидности на риск неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [12].

В Российской Федерации сведения о пациентах с ВЗК были проанализированы в рамках двух крупномасштабных исследований ESCApe (2011 г.) и ESCApe-2 (2013–2014 гг.), которые дали возможность оценить структуру и особенности течения и медикаментозной терапии данной патологии на всероссийском уровне [13].

Методологические и организационные особенности госпитальных и популяционных регистров заболеваний

В настоящее время в России используются два вида регистров заболеваний — госпитальные и популяционные.

Как следует из названия, в рамках госпитальных регистров аккумулируется информация о пациентах, наблюдаемых в конкретном лечебном учреждении. Основной целью таких регистров является обеспечение систематизированной информации о больных, их лечении и исходах определенного заболевания. Наиболее часто такие регистры используются с административной целью, а также для оценки качества оказания медицинской помощи в подразделениях стационара. Следует отметить, что в ряде случаев информация госпитального регистра также может быть ограничено использована и с целью оценки эпидемиологических показателей заболевания, прежде всего в случае регистрации редких заболеваний.

Из принципов аккумулирования информации о пациентах проистекают два ключевых ограничения госпитальных регистров:

- данный регистр охватывает лишь часть общей популяции пациентов на определенной территории, относящейся к учреждению;

- как правило, в рамках регистра возможно получение только «срезовой» информации о заболевании за определенный период времени, возможность автоматизированного систематического «отслеживания» течения заболевания у наблюдающихся в учреждении пациентов в медицинских информационных системах не предусмотрена.

Помимо вышеуказанных особенностей, госпитальные регистры в контексте фиксации информации о пациентах с ВЗК имеют и другие

специфические ограничения, обусловленные особенностями данной нозологии (табл. 1).

В Санкт-Петербурге информация о пациентах с ВЗК ранее аккумулировалась и представлялась в научных публикациях в рамках госпитальных регистров и баз данных о пациентах, наблюдавшихся в отдельных медицинских организациях [14–16].

Во многом вышеуказанные ограничения преодолеваются путем внедрения популяционных регистров. В отличие от госпитальных, популяционные регистры аккумулируют данные обо всех случаях заболеваний, которые выявлены в территориально локализованной популяции, например среди населения определенной административно-территориальной единицы, региона, в данном случае — Санкт-Петербурга. Именно популяционный регистр обеспечивает недоступную для госпитальных регистров возможность провести эпидемиологическую оценку заболеваемости и распространенности изучаемой нозологической формы на определенной территории, оценить выявляемость и осуществить контроль распространения заболевания [17].

В Санкт-Петербурге, согласно данным, накопленным СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» за период 2018–2020 гг., распространенность болезни Крона составляет около 72 случаев на 100 тыс. населения, распространенность язвенного колита — около 90 случаев на 100 тыс. населения города [18].

Первое популяционное многоцентровое исследование для изучения особенностей ВЗК в масштабах Санкт-Петербурга, целью которого была оценка структуры и особенностей течения ВЗК на уровне региона в целом, было организовано Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и главным внештатным специалистом гастроэнтерологом в период 2020–2022 гг. В рамках исследования была проведена ретроспективная оценка клинических особенностей и используемой терапии более чем 1000 пациентов с ВЗК, находившихся на лечении в 42 амбулаторно-поликлинических учреждениях и в 6 стационарах Санкт-Петербурга, территориально расположенных во всех районах города. Была проанализирована информация о назначенных группах лекарственных препаратов базисной терапии ВЗК, о тяжести течения заболевания, об особенностях поражения желудочно-кишечного тракта, о наличии оперативных вмешательств на органах ЖКТ в анамнезе, демографические сведения (пол и возраст), особенности используемой базисной медикаментозной терапии ВЗК и подходов к назначению тех или иных групп препаратов. По результатам данного исследования было выяснено, что клинические особенности ВЗК в Санкт-Петербурге и особенности базисной терапии в сравнении с общероссийскими показателями демонстрируют сходные тенденции.

Таблица 1. Ограничения госпитальных регистров ВЗК
Table 1. Limitations of hospital registers of IBD

Ограничение Limitation	Детализация Details
Особенности лечебных учреждений, имеющих возможность формирования госпитального регистра ВЗК Features of medical institutions that have the ability to create a hospital register of IBD	Госпитальные регистры ВЗК имеются только в отдельных крупных и многопрофильных лечебно-профилактических и научных учреждениях, как правило, оказывающих не только амбулаторную, но и стационарную помощь пациентам с ВЗК. Прочие лечебные учреждения, в рамках которых рутинно наблюдаются пациенты с ВЗК, подобных госпитальных регистров не имеют. Hospital registries of IBD are available only in certain large and multidisciplinary treatment-and-prevention and scientific institutions, which, as a rule, provide not only outpatient, but also inpatient care for patients with IBD. Other medical institutions where patients with IBD are routinely observed do not have similar hospital registers.
Территориальные особенности лечебного учреждения Territorial features of the medical institution	Не всегда очевидна структура и механизм маршрутизации пациентов в отдельные лечебные учреждения на уровне административно-территориальной единицы, что не позволяет территориально «генерализовать» эпидемиологические данные в отношении проживающего на данной территории населения в целом. The structure and mechanism for routing patients to individual medical institutions at the level of an administrative-territorial unit is not always obvious, which does not allow territorial “generalization” of epidemiological data in relation to the population living in a given territory as a whole.
Принципиальные отличия наблюдаемых в рамках госпитальных регистров пациентов с ВЗК от пациентов с ВЗК, проживающих в регионе в целом Fundamental differences between IBD patients observed in hospital registries and IBD patients living in the region as a whole	В крупных лечебно-профилактических и научных учреждениях преобладают обращения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, в то время как информация о пациентах с легким течением заболевания представлена в минимальном объеме. Данная особенность связана с тем, что пациенты с легким течением заболевания или с длительной ремиссией ВЗК, как правило, наблюдаются в системе городского здравоохранения у гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики в амбулаторном порядке, вне специализированных центров. In large treatment-and-prevention and scientific institutions, requests from patients with moderate and severe disease predominate, while information about patients with mild disease is presented in a minimal amount. This feature is due to the fact that patients with a mild course of the disease or with long-term remission of IBD are usually observed in the city healthcare system by gastroenterologists, therapists and general practitioners on an outpatient basis, outside of specialized centers.
Различия в алгоритме сбора информации между госпитальными регистрами Differences in the information collection algorithm between hospital registries	В рамках различных госпитальных регистров отсутствует единый алгоритм сбора ВЗК-специфичной информации и единая унифицированная форма регистрации данных. Within the framework of various hospital registries, there is no single algorithm for collecting IBD-specific information and a single unified form of data registration.
Трудоемкость внесения данных, специфичных для ВЗК, в госпитальный регистр Labor-intensive entry of IBD-specific data into the hospital registry	Регистрация специализированной информации о ВЗК напрямую не предусматривается медицинскими информационными системами многопрофильных лечебных учреждений, что требует ручного переноса данных из медицинской документации в отдельно существующую стандартизированную форму внесения данных в регистр. Registration of specialized information about IBD is not directly provided for by the medical information systems of multidisciplinary medical institutions, which requires manual transfer of data from medical records into a separately existing standardized data form for the registry.
Особенности анализа данных регистра	Систематический и непрерывный анализ информации в госпитальных регистрах, как правило, ограничен выполнением одномоментных (поперечных) исследований или ретроспективных когортных исследований с учетом информации, специфичной для ВЗК. При этом возникают закономерные трудности интерпретации результатов вышеуказанных поперечных исследований, связанные с тем, что пациенты с ВЗК могут обращаться в лечебные учреждения несколько раз в году. Соответственно, аккумуляция данных о пациентах за несколько лет создает необходимость отбора хронологически наиболее поздних зарегистрированных случаев обращений пациента, что потенциально нивелирует информационную составляющую сведений о пациенте, зарегистрированных при более ранних обращениях.

Продолжение таблицы 1. Ограничения госпитальных регистров ВЗК
Continuation of Table 1. Limitations of hospital registers of IBD

Features of register data analysis	Systematic and continuous analysis of information in hospital registries is usually limited to cross-sectional studies or retrospective cohort studies taking into account information specific to IBD. At the same time, natural difficulties arise in interpreting the results of the above cross-sectional studies, due to the fact that patients with IBD can visit medical institutions several times a year. Accordingly, the accumulation of patient data over several years creates the need to select the chronologically most recent registered cases of patient visits, which potentially eliminates the information component of patient information registered during earlier visits.
------------------------------------	--

Ключевыми выявленными проблемными моментами терапии пациентов с ВЗК оказались широкое использование препаратов группы 5-аминосалициловой кислоты при болезни Крона, недостаточное использование ректальных форм 5-АСК при язвенном колите, относительно небольшая частота применения иммуносупрессоров для поддержания ремиссии при болезни Крона. Также было выявлено отсутствие унифицированного подхода к назначению глюкокортикоидов и иммуносупрессоров в амбулаторных лечебных учреждениях [18, 19].

Принципы функционирования Регистра ВЗК СПб

Таким образом, актуальным практическим вопросом городского здравоохранения в контексте ВЗК является необходимость систематической оценки эпидемиологических показателей, демографических данных, особенностей течения заболевания и структуры используемой специфической терапии ВЗК. Соответственно, с учетом планомерного развития цифровизации во всех областях государственного управления и делопроизводства, которое наблюдается в России в последние годы [20], в качестве инфраструктурной и информационной основы Регистра ВЗК СПб Комитетом по здравоохранению было предложено использовать цифровые ресурсы СПб ГБУЗ МИАЦ. Имеющий опыт внедрения регистров на базе СПб ГБУЗ МИАЦ, таких как регистры пациентов с хронической сердечной недостаточностью, острыми нарушениями мозгового кровообращения, онкозаболеваниями, регистр пациентов с новой коронавирусной инфекцией и другие, позволил адаптировать имеющиеся цифровые возможности к особенностям оценки ВЗК. Алгоритмы автоматизированного информационного обмена между медицинскими информационными системами лечебных учреждений Санкт-Петербурга и СПб ГБУЗ МИАЦ позволили интегрировать Регистр ВЗК СПб в региональную систему сбора медицинских данных государственной информационной системы «Региональный фрагмент единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» (ГИС РЕГИЗ).

Единицей наблюдения (учета) в Регистре ВЗК СПб является случай обращения пациента с установленным диагнозом ВЗК в лечебное учреждение города по поводу данного заболевания

либо ситуация, при которой при обращении пациента диагноз ВЗК был установлен впервые. Медицинские информационные системы лечебных учреждений в рамках системы городского здравоохранения фиксируют обращения пациентов и связанную с данным обращением определенную информацию — в первую очередь коды МКБ-10, относящиеся к категории ВЗК.

Таким образом, общестатистический модуль регистра позволяет проанализировать следующие эпидемиологические показатели по Санкт-Петербургу в целом:

- количество пациентов с ВЗК, обратившихся в лечебные учреждения за отчетный период;
- нагрузка на систему здравоохранения: количество амбулаторных обращений; количество госпитализаций; количество вызовов бригад скорой медицинской помощи;
- количество пациентов, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении на определенную дату;
- участие лечебных учреждений в оказании медицинской помощи пациентам (учреждения ранжируются по значению показателя): количество обращений в учреждение; количество пациентов, обратившихся в учреждение; среднее количество обращений в учреждение на одного пациента;
- количество умерших пациентов: от летальных осложнений ВЗК на фоне ранее установленного диагноза ВЗК; от летальных осложнений впервые выявленного ВЗК; от новообразований кишечника на фоне ВЗК.

При этом, помимо информации, заложенной в коде МКБ-10, позволяющей зафиксировать наличие у пациента язвенного колита или болезни Крона, имеется большой спектр переменных характеристик данных заболеваний (вариант течения, протяженность поражения кишечника, внекишечные проявления), наличие определенных групп препаратов для лечения и возможность их комбинирования, возможность развития нежизнеугрожающих и жизнеугрожающих осложнений, в том числе требующих хирургического лечения — планового и экстренного. Очевидно, что такие специфичные для ВЗК параметры наблюдения пациента автоматизированным образом при обращении в лечебное учреждение не регистрируются в рамках обычных функций медицинской информационной системы стационара или поликлиники.

Для учета таких клинических характеристик был разработан и апробирован т. н. «нормативный регламент» информационного обмена между медицинской информационной системой учреждения и СПб ГБУЗ МИАЦ, основой которого является специальная регистровая форма, интегрированная в стандартный профиль ввода данных о пациенте врачом лечебного учреждения — регистровая форма заполняется лечащим врачом наряду с вводом в медицинскую информационную систему сведений о диагнозе, жалобах, анамнезе заболевания и проч., как при амбулаторном обращении, так и в рамках госпитализации.

Соответственно, при информационном обмене медицинских учреждений и СПб ГБУЗ МИАЦ в рамках ГИС РЕГИЗ на уровне региона фиксируется общая информация о данном заболевании

в целом, в разрезе кодов МКБ-10, демографических показателей, посещенных пациентом лечебных учреждений и др., в то время как специфические для ВЗК показатели, которые позволяют однозначным образом зафиксировать клинические характеристики заболевания, интегрируются в медицинскую информационную систему учреждения и подлежат вводу непосредственно лечащим врачом при амбулаторном приеме или при выписке пациента из стационара.

Таким образом, Регистр ВЗК СПб состоит из двух взаимодополняющих компонентов (модулей):

- 1) общестатистический модуль Регистра ВЗК СПб;
- 2) клинический модуль Регистра ВЗК СПб.

Принципиальная схема регистрации данных об обращении пациента с ВЗК в лечебное учреждение в Регистре ВЗК СПб в рамках

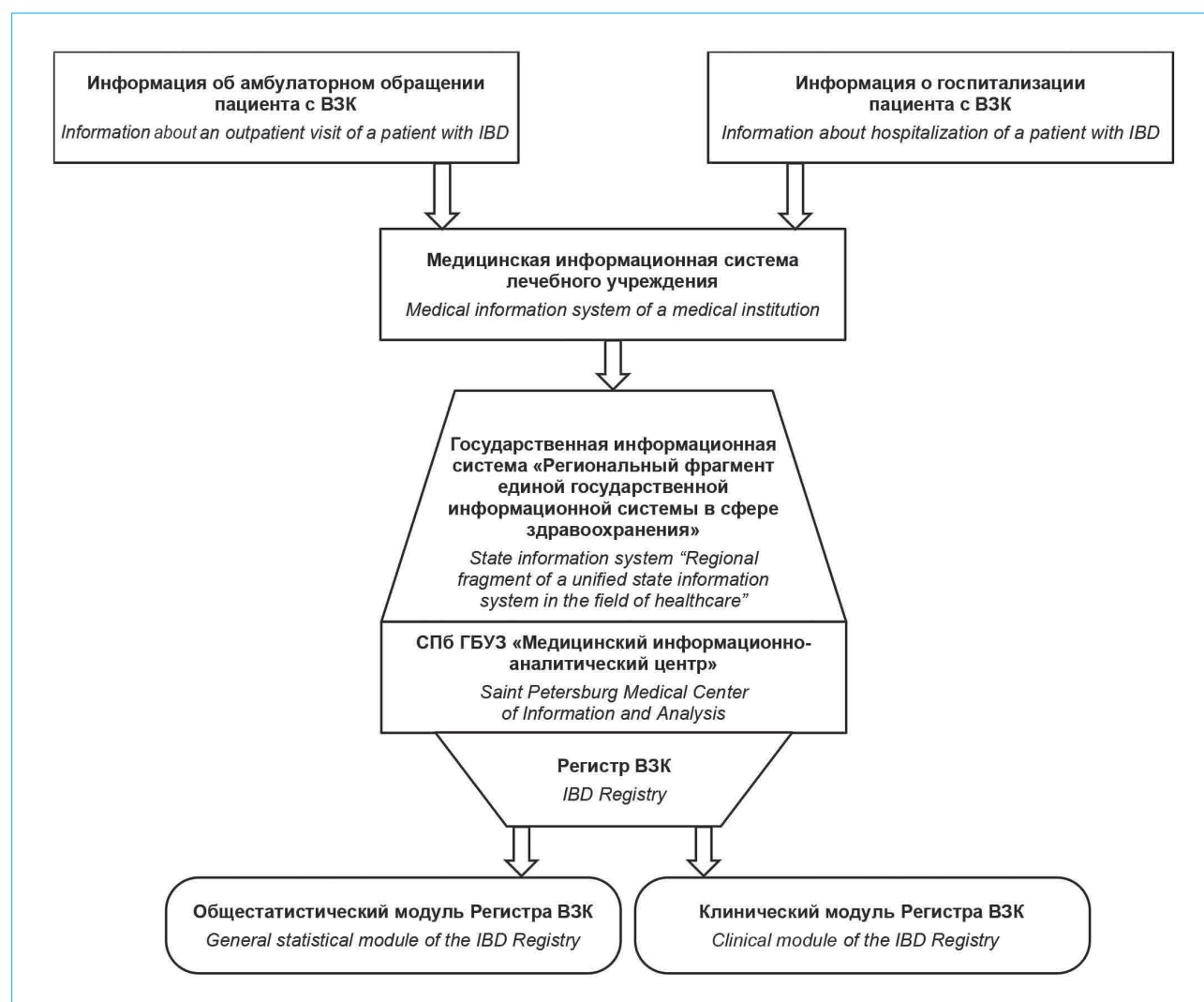


Рисунок 1. Схема регистрации данных об обращении пациента с ВЗК в лечебное учреждение в Регистре ВЗК СПб в рамках функционирования ГИС РЕГИЗ

Figure 1. Scheme of data registration in the Saint Petersburg IBD Registry of the IBD patient's admission at the medical institution within the framework of the functioning of State Information System "Regional fragment of a unified state information system in the field of healthcare"

функционирования ГИС РЕГИЗ представлена на рисунке 1.

Принцип регистрации специфичных для ВЗК параметров заболевания в рамках клинического модуля Регистра ВЗК СПб при различных вариантах обращения пациента в лечебное учреждение

представлен на рисунке 2. Описание модулей Регистра ВЗК СПб представлено в таблице 2.

Результаты апробации Регистра ВЗК СПб

Анализ данных общестатистического модуля Регистра ВЗК СПб проводится

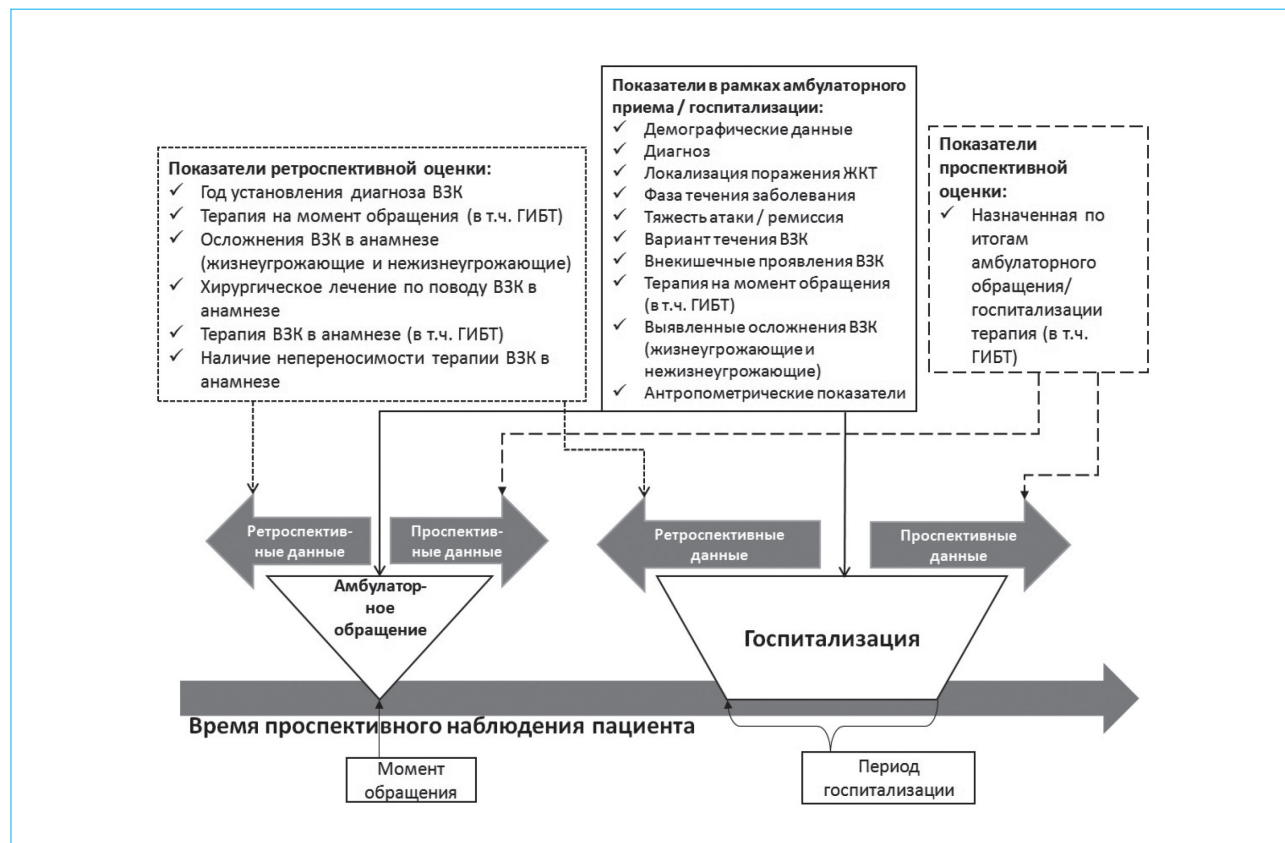


Рисунок 2. Алгоритм регистрации специфичных для ВЗК параметров заболевания в рамках клинического модуля Регистра ВЗК СПб

Figure 2. Algorithm for registration of IBD-specific parameters of the disease within the framework of the clinical module of the of Saint Petersburg IBD Registry

Таблица 2. Модули Регистра ВЗК СПб

Table 2. Saint Petersburg IBD Registry modules

Характеристика модуля Module characteristics	Общестатистический модуль Регистра ВЗК СПб General statistical module of the St. Petersburg IBD Registry	Клинический модуль Регистра ВЗК СПб Clinical statistical module of the St. Petersburg IBD Registry
Принцип отбора информации для включения в Регистр ВЗК Principle of selection of information for inclusion in the IBD Registry	Случаи обращений пациентов в лечебные учреждения Санкт-Петербурга, отобранные по кодам МКБ-10, соответствующим вариантам ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона) Cases of patient visits to medical institutions in St. Petersburg, selected according to ICD-10 codes corresponding to IBD variants (ulcerative colitis and Crohn's disease)	Случаи обращений пациентов с установленным диагнозом ВЗК, внесенные в регистровую форму медицинской информационной системы лечебного учреждения Cases of patients visits with an established diagnosis of IBD entered into the register form of the medical information system of the medical institution

Продолжение таблицы 2. Модули Регистра ВЗК СПб
Continuation of Table 2. Saint Petersburg IBD Registry modules

Источник информации Source of information	Все лечебные учреждения, подведомственные Комитету по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга All medical institutions subordinate to the Health Committee of the Government of St. Petersburg	Лечебные учреждения, в медицинскую информационную систему которых интегрирована регистрационная форма ВЗК (в режиме апробации регистрационная форма интегрирована в медицинскую информационную систему городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница») Medical institutions in whose medical information system the IBD register form is integrated (in testing mode, the register form is integrated into the medical information system of the IBD city center of St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Elizavetinskaya Hospital»)
Объем статистических сведений Scope of statistical information	Информация о пациентах с ВЗК в масштабах Санкт-Петербурга в целом Information about patients with IBD in St. Petersburg as a whole	Информация о пациентах с ВЗК, обратившихся в определенную группу лечебных учреждений с наибольшей обращаемостью пациентов с ВЗК, в медицинскую информационную систему которых интегрирована регистрационная форма ВЗК Information about patients with IBD who applied to a certain group of medical institutions with the highest number of patients with IBD, in whose medical information system the IBD registry form is integrated
Основная аналитическая информация Basic analytical information	Демографические данные, количество пациентов и обращений за медицинской помощью, нагрузка на систему здравоохранения, летальность и др. Demographic data, number of patients and requests for medical care, burden on the healthcare system, mortality, etc.	Детализированные данные касательно особенностей течения ВЗК, жизнеугрожающих и нежизнеугрожающих осложнений, хирургического лечения, используемой терапии, демографические и антропометрические данные Detailed data regarding the characteristics of the course of IBD, life-threatening and non-life-threatening complications, surgical treatment, therapy used, demographic and anthropometric data
Предмет исследования Subject of study	Эпидемиологические и демографические показатели, структура патологии Epidemiological and demographic indicators, pathology structure	Структура патологии, течение заболевания, эффективность и переносимость терапии Structure of the pathology, course of the disease, effectiveness and tolerability of therapy
Принципиальная методология научного анализа данных регистра Principle methodology for scientific analysis of register data	Поперечные (одномоментные) исследования и динамическое сравнение накопленных данных за разные календарные годы (т. н. панельные исследования) Cross-sectional (single-stage) studies and dynamic comparison of accumulated data for different calendar years (so-called panel studies)	Проспективные когортные исследования, при этом наибольшую научную и практическую ценность имеет многолетнее наблюдение впервые выявленных случаев ВЗК Prospective cohort studies, with the greatest scientific and practical value being long-term observation of newly diagnosed cases of IBD
Алгоритм анализа данных Data analysis algorithm	Расчет частот/долей изучаемых показателей Calculation of frequencies/shares of studied indicators	Автоматизированная оценка запрограммированных сочетаний параметров, характеризующих благоприятное и неблагоприятное течение заболевания и используемую медикаментозную терапию Automated assessment of programmed combinations of parameters characterizing the favorable and unfavorable course of the disease and the drug therapy used

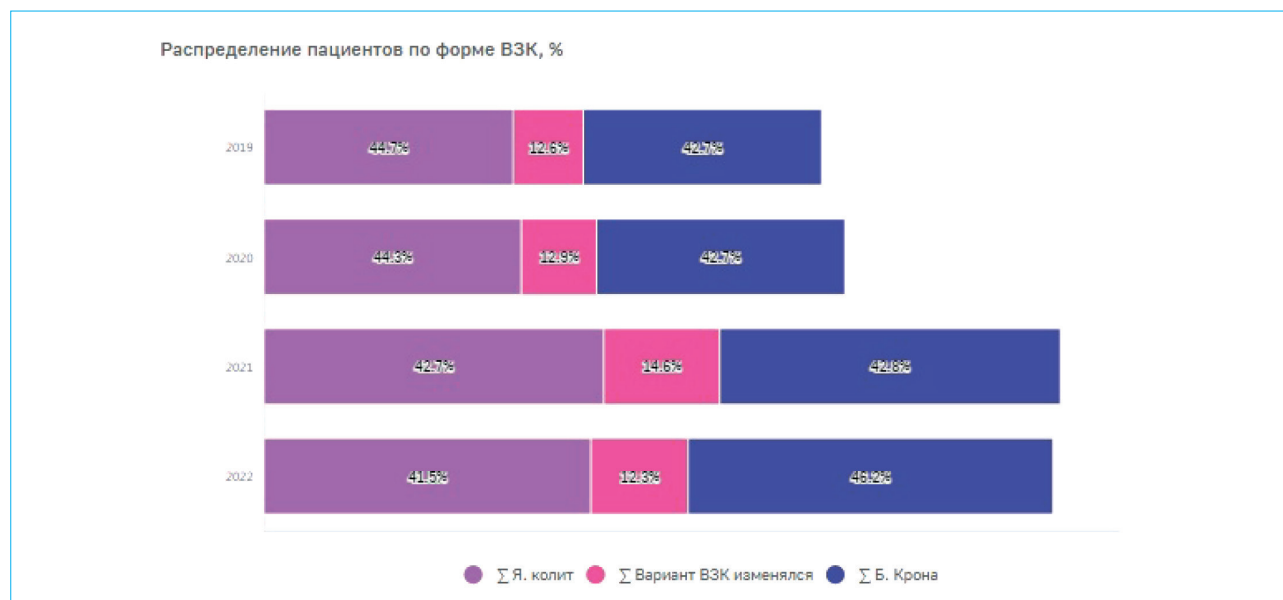


Рисунок 3. Структура нозологических вариантов ВЗК в Санкт-Петербурге в 2019–2022 гг.

Figure 3. Structure of IBD types in Saint Petersburg in 2019–2022

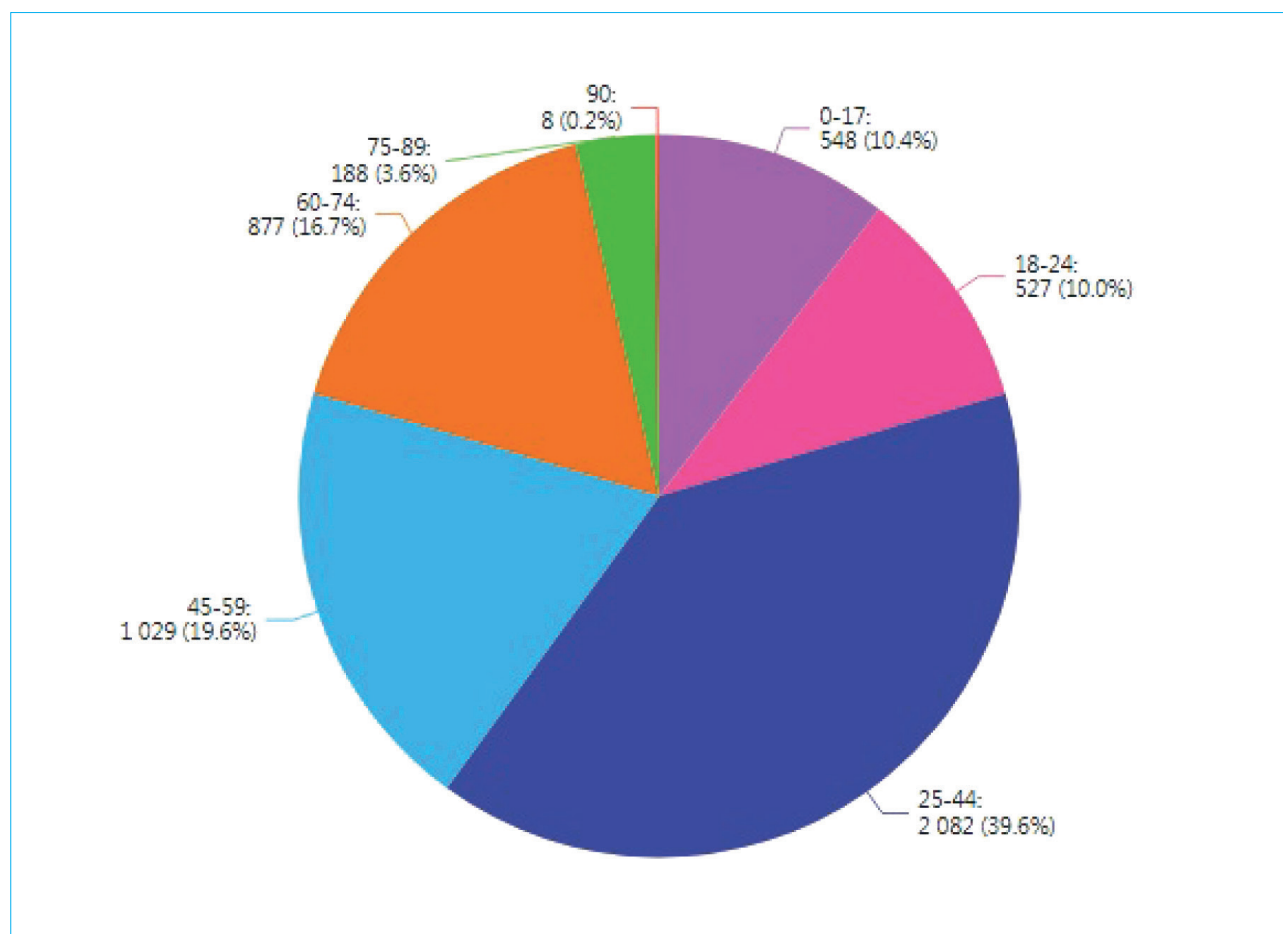


Рисунок 4. Возрастная структура пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге в 2022 г.

Figure 4. Age features of IBD patients in Saint Petersburg in 2022

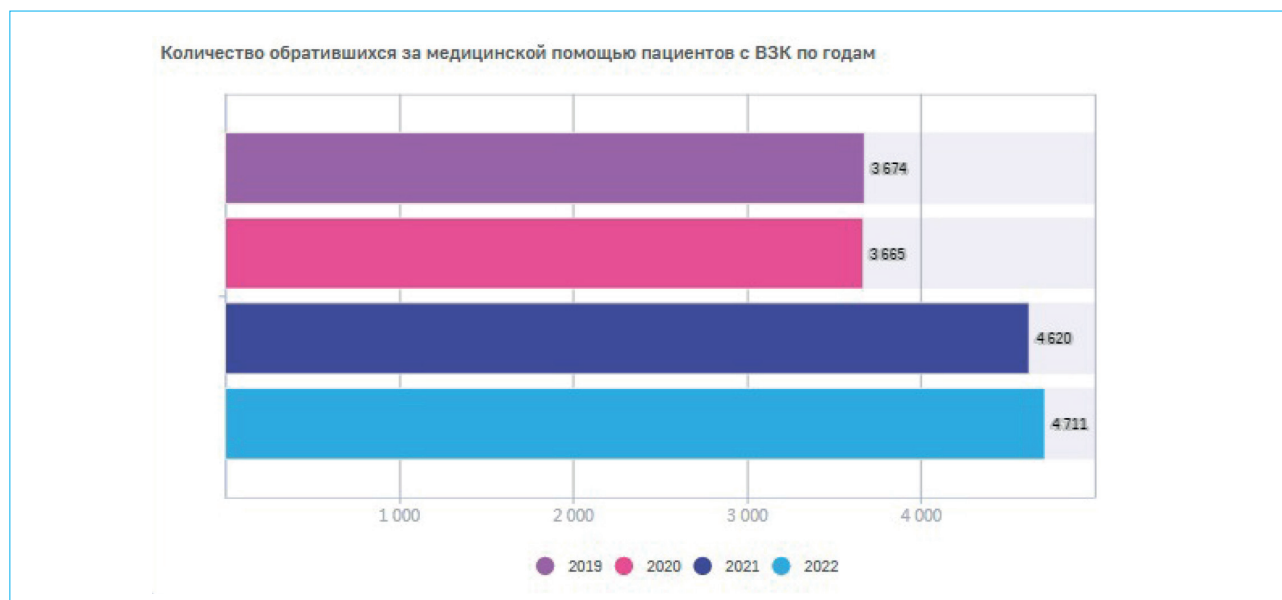


Рисунок 5. Количество пациентов с ВЗК, обратившихся в лечебные учреждения Санкт-Петербурга за период 2019–2022 гг.

Figure 5. The number of patients with IBD who applied to medical institutions in Saint Petersburg in 2019–2022

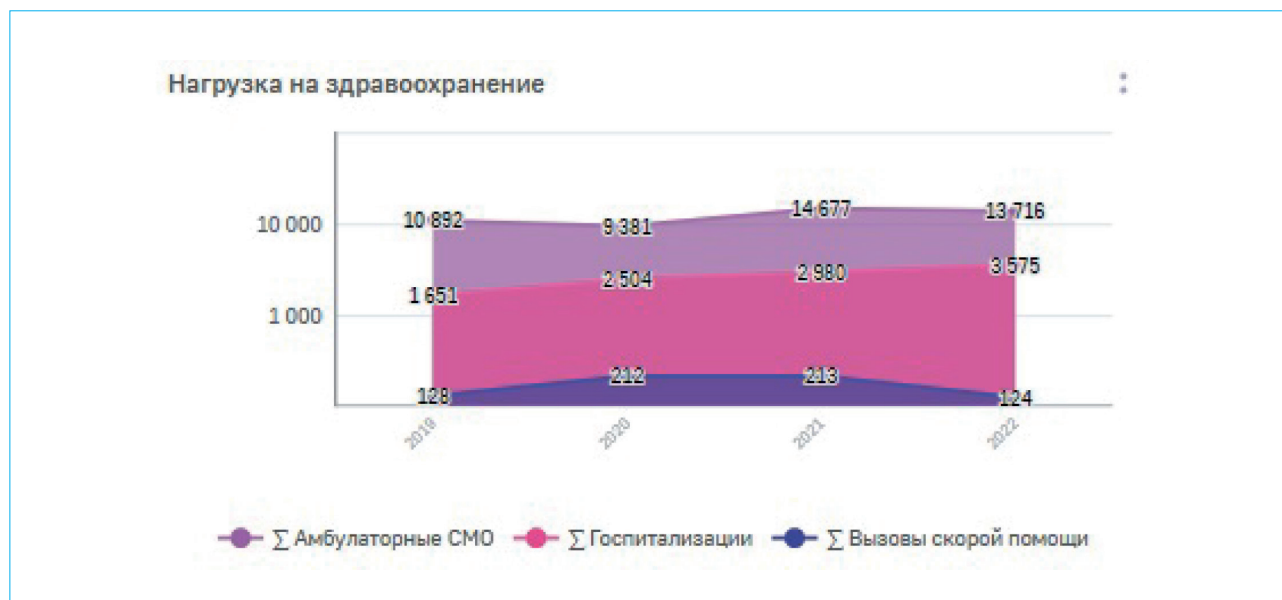


Рисунок 6. Количество обращений пациентов с ВЗК в лечебные учреждения Санкт-Петербурга (амбулаторные обращения, госпитализации и вызовы бригады скорой помощи в связи с имеющимся заболеванием)

Figure 6. The number of visits of IBD patients to medical institutions of Saint Petersburg (outpatient visits, hospitalizations and calls to the ambulance)

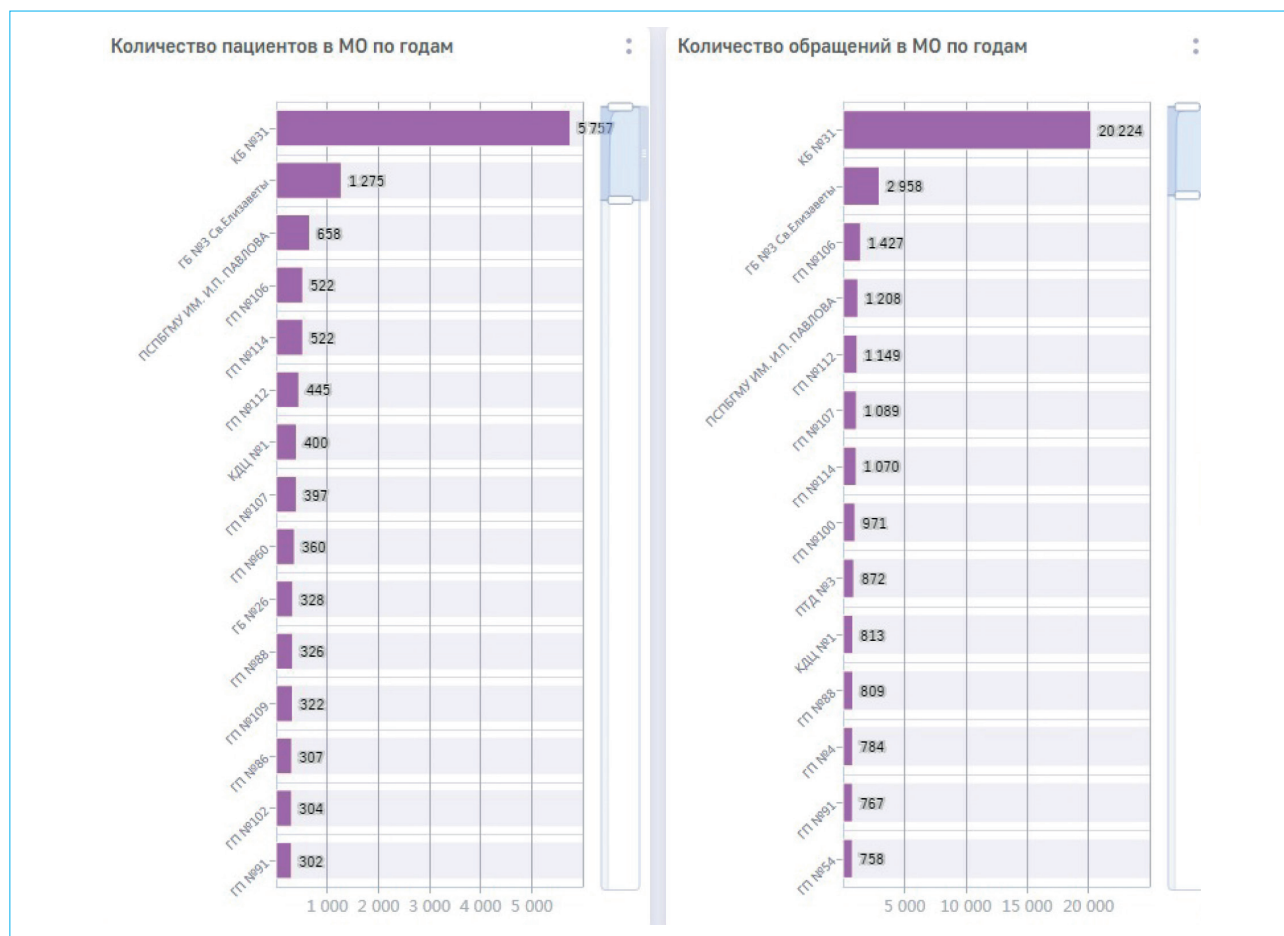


Рисунок 7. Ранжирование лечебных учреждений Санкт-Петербурга (медицинских организаций) по количеству обращений пациентов с ВЗК по поводу имеющегося заболевания за период 2019–2022 гг.

Figure 7. Ranking of medical institutions of Saint Petersburg by the number of appeals of IBD patients in 2019–2022

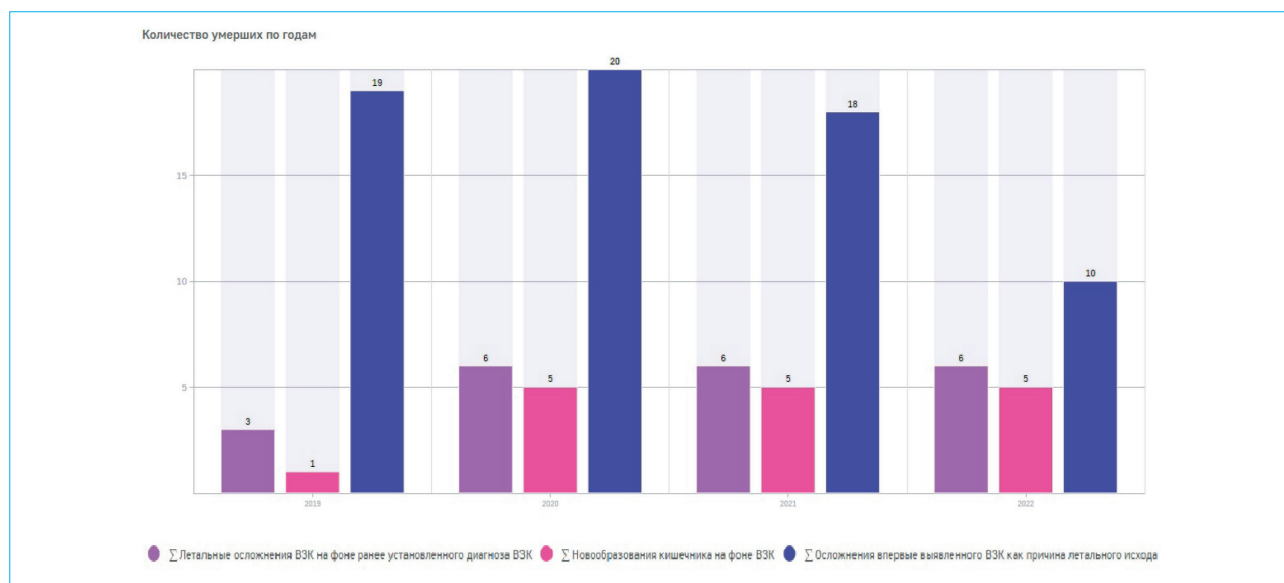


Рисунок 8. Летальность от ВЗК в Санкт-Петербурге за период 2019–2022 гг.

Figure 8. Mortality due to IBD in Saint Petersburg in 2019–2022

в автоматизированном режиме путем использования информационно-аналитического модуля ГИС РЕГИЗ в режиме «реального времени».

Ключевые результаты анализа данных общестатистического модуля Регистра ВЗК СПб с использованием автоматизированного информационно-аналитического инструментария ГИС РЕГИЗ в формате инфографики представлены на рисунках 3–8: структура нозологических вариантов ВЗК, возрастная структура, особенности нагрузки на систему здравоохранения, летальность по причине ВЗК и др.

Таким образом, общестатистический модуль Регистра ВЗК СПб позволяет на регулярной систематической основе оценивать ключевые эпидемиологические аспекты ВЗК в масштабах региона, анализировать нагрузку на систему здравоохранения Санкт-Петербурга, особенности маршрутизации пациентов и оценивать летальность по причине данной патологии.

Клинический модуль Регистра ВЗК СПб апробирован в рамках работы городского центра ВЗК на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Форма регистра в соответствии с последней версией нормативного регламента регистра интегрирована в электронную форму заполнения данных о пациенте; специфичная для ВЗК информация вводится врачом при амбулаторном приеме пациента и при выписке пациента после стационарного лечения в рамках формирования электронного выписного эпикриза.

Регистровая форма в структуре профиля ввода данных о пациенте медицинской информационной системы СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» представлена на рисунке 9.

Регистровая форма содержит специфичные для ВЗК характеристики заболевания и сформирована таким образом, чтобы минимизировать хронометраж ее заполнения: показатели формы заполняются путем выбора вариантов в выпадающих меню по каждому из пунктов, непосредственного ввода требует только год установления диагноза ВЗК. Соответственно, регистровая форма заполняется при каждом случае обращения пациента в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», тем самым обеспечивая хронологическую непрерывность накопления данных о пациенте.

По состоянию на 07.03.2023 г. в рамках апробации клинического модуля Регистра ВЗК СПб аккумулированы данные о 598 пациентах с ВЗК в рамках 694 эпизодов обращения в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Сведения о структуре обращений пациентов в городской центр ВЗК, данные о которых внесены в клинический модуль Регистра ВЗК СПб, представлены в таблице 3.

В настоящее время проводится программирование и настройка автоматизированного аналитического блока клинического модуля Регистра ВЗК СПб, на данном этапе внедрения регистра он позволяет

выполнять только «срезовой» анализ, представляющий структуру вариантов ВЗК, демографических показателей, проводимой терапии и пр.

Основной задачей клинического модуля Регистра ВЗК СПб будет являться проспективное наблюдение за течением заболевания у включенных в регистр пациентов. Соответственно, программирование и настройка аналитического блока будут проведены при накоплении достаточного числа обращений пациентов в лечебное учреждение за двухлетний период.

Следует отметить, что автоматизированный анализ проспективных данных клинического модуля Регистра ВЗК СПб не предполагает загрузки неких сложных многопольных таблиц с наблюдениями и их характеристиками для последующего анализа «вручную», как это делается в рамках анализа данных научных исследований. Принцип проспективного анализа будет заключаться в отнесении отдельных деперсонифицированных наблюдений к определенным группам клинических ситуаций, шаблоны которых будут заложены в аналитический блок программным образом. В частности, будут выделены основные «ситуации риска» неблагоприятного течения заболевания, а также клинические ситуации, при которых, напротив, цели терапии достигаются в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Примерами «стандартизированных шаблонов» неблагоприятного течения заболевания могут служить следующие клинические ситуации, зафиксированные в проспективных данных клинического модуля Регистра ВЗК СПб:

- в течение года наблюдения фиксируется несколько случаев обращения в лечебное учреждение с сохраняющимся обострением заболевания;
- в течение двух и более лет наблюдения при обращении в лечебное учреждение фиксируется непрерывное рецидивирующее течение заболевания;
- у пациента при обращении или в анамнезе зарегистрировано ранее отсутствовавшее жизнеугрожающее осложнение;
- у пациента в анамнезе впервые зарегистрирован факт хирургического лечения по поводу жизнеугрожающего осложнения ВЗК.

И, напротив, примером «стандартизированного шаблона» благоприятного течения заболевания может считаться фиксация ремиссии заболевания при последовательных случаях обращения пациента в лечебное учреждение в течение года наблюдения и более.

План развития и внедрения Регистра ВЗК СПб

Таким образом, в настоящее время завершено создание общестатистического модуля и завершена апробация клинического модуля Регистра ВЗК СПб, продолжается накопление проспективных данных в клиническом модуле, что в ближайшее время позволит апробировать и настроить автоматизированный аналитический блок регистра.

Статус: РЕГИСТР ВЗК	
Нозологическая форма воспалительного заболевания кишечника	▼
Фаза течения заболевания	▼
Клинический вариант течения заболевания	▼
Локализация поражения желудочно-кишечного тракта	
Тяжесть атаки	▼
Имеющиеся внекишечные проявления воспалительного заболевания кишечника	▼
Выполнялась ли видеоилеоколоноскопия в течение 1 месяца до обращения или в день обращения	▼
Год установления диагноза воспалительного заболевания кишечника	
Сведения об осложнениях ВЗК в настоящее время и в анамнезе	
<u>Информация об осложнениях воспалительного заболевания кишечника, ВЫЯВЛЕННЫХ НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ</u>	
Выявленное при обращении осложнении/осложнения	▼
Имеются ли на момент обращения жизнеугрожающие осложнения	▼
<u>Информация об осложнениях воспалительного заболевания кишечника В АНАМНЕЗЕ</u>	
Осложнение/осложнения в анамнезе	▼
Имелись ли в анамнезе жизнеугрожающие осложнения течения ВЗК	▼
Информация о медикаментозном лечении	
Группа препаратов базисной терапии воспалительного заболевания кишечника, которые пациент ПОЛУЧАЕТ НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ	▼
Препарат генно-инженерной биологической терапии воспалительного заболевания кишечника, который пациент получает НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ	▼
Группы препаратов базисной терапии воспалительного заболевания кишечника, которую пациент ПОЛУЧАЛ РАНЕЕ В АНАМНЕЗЕ	▼
Полученные препараты генно-инженерной биологической терапии воспалительного заболевания кишечника В АНАМНЕЗЕ	▼
Информация о наличии гормональной зависимости и/или гормональной резистентности в анамнезе или в настоящее время	▼
Информация о переносимости терапии глюкокортикоидами	▼
Информация об эффективности терапии иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) в анамнезе или в настоящее время	▼
Информация о переносимости терапии иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат)	▼
Информация об эффективности генно-инженерной биологической терапии в анамнезе или в настоящее время	▼
Информация о переносимости генно-инженерной биологической терапии	▼
Сведения о хирургическом лечении воспалительного заболевания кишечника (операции на пищеварительном тракте) В АНАМНЕЗЕ	▼
Проводились ли в анамнезе оперативные вмешательства ПО ПОВОДУ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ течения воспалительного заболевания кишечника	▼
Сопутствующие заболевания	▼
При завершении случая обслуживания	
Назначенная по результатам данного обращения терапия воспалительного заболевания кишечника	▼
Назначенная/продолженная по результатам данного обращения генно-инженерная биологическая терапия воспалительного заболевания кишечника	▼

Рисунок 9. Регистровая форма, интегрированная в статус пациента в медицинской информационной системе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

Figure 9. Registry form integrated into the patient's status in the medical information system of Saint Petersburg State Budgetary Institution "Elizavetinskaya Hospital"

Таблица 3. Структура обращений пациентов в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», данные о которых внесены в клинический модуль Регистра ВЗК СПб

Table 3. The structure of patient visits to the city IBD center of St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Elizavetinskaya Hospital”, data on which are included in the clinical module of Saint Petersburg IBD Registry

Вариант обращения в лечебное учреждение Variant of a referral to a medical institution	Вариант оказания медицинской помощи Variant of medical care	Вариант ВЗК IBD variant	Количество пациентов Number of patients	Количество обращений Number of referrals
Амбулаторный прием в кабинете ВЗК	Амбулаторное лечение Outpatient treatment	Болезнь Крона Crohn's disease	201	233
Outpatient appointment in the IBD office		Язвенный колит Ulcerative colitis	211	230
Стационарное лечение Hospital treatment	Круглосуточный стационар 24-hour hospital	Болезнь Крона Crohn's disease	70	105
		Язвенный колит Ulcerative colitis	43	52
	Дневной стационар Day hospital	Болезнь Крона Crohn's disease	36	36
		Язвенный колит Ulcerative colitis	37	38
Всего / Total			598	694

Следующим этапом внедрения Регистра ВЗК СПб, реализуемым в настоящее время, является оптимизация нормативного регламента регистровой формы и внедрение данного регламента в медицинские информационные системы ряда лечебных учреждений, подведомственных Комитету по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. Параллельно с данным процессом будут разработаны программные алгоритмы оценки течения заболевания и разработаны методы анализа влияния специфичных для ВЗК факторов на течение заболевания, в первую очередь — подходов к базисной и генно-инженерной терапии ВЗК.

Таким образом, функционирование Регистра ВЗК СПб позволит решить следующие первоочередные задачи в масштабах региона:

- оценка эпидемиологических особенностей ВЗК в Санкт-Петербурге;
- динамическая оценка характеристик заболевания пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге;
- оценка и планирование ресурсов здравоохранения, требуемых для оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК в Санкт-Петербурге;
- усовершенствование подходов к терапии пациентов с ВЗК на основании проспективного изучения течения заболевания с учетом специфики региона.

Рассматривая цели создания Регистра, особое внимание следует уделить оценке эффективности и переносимости генно-инженерной биологической

терапии (ГИБТ), назначенной пациентам в Санкт-Петербурге в условиях реальной клинической практики, так как пациенты в подавляющем большинстве случаев получают данное дорогостоящее лечение на безвозмездной основе в рамках льготного лекарственного обеспечения, что требует тщательного планирования персонифицированных закупок данной категории лекарственных препаратов и прогнозирования возможностей использования тех или иных препаратов ГИБТ.

В данном аспекте Регистр ВЗК СПб обеспечит уникальную возможность многолетнего наблюдения за пациентами, получающими генно-инженерную биологическую терапию в условиях реальной клинической практики. Выполнение данной задачи упрощается вследствие того, что в подавляющем большинстве случаев указанный вид терапии ВЗК в рамках льготного лекарственного обеспечения проводится в двух городских центрах ВЗК: на базе СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» и СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Информация об эффективности, «выживаемости» терапии теми или иными биологическими препаратами в настоящее время представлена преимущественно в результатах рандомизированных контролируемых клинических исследований, проведенных на этапе разработки данных препаратов, либо в рамках регистров пациентов, существующих в зарубежных странах, имеющих свою специфику подходов к применению ГИБТ

в различных клинических ситуациях, которые в организационном плане существенно отличаются от клинической практики в Российской Федерации. Закономерно, что информация о препаратах ГИБТ, разработанных исторически в числе первых, является более полной и определенной (например, в отношении инфликсимаба и прочих ингибиторов фактора некроза опухоли альфа), в то время как для других, зарегистрированных в последние годы, перспективных препаратов (например, для устекинумаба) данные сведения продолжают накапливаться в рамках общемировой и российской клинической практики, в том числе в рамках успешного клинического применения в городских центрах ВЗК Санкт-Петербурга при лечении пациентов, в том числе с неблагоприятным, непрерывно рецидивирующим и осложненным течением заболевания.

Функционирование Регистра ВЗК СПб в данном случае позволит провести подобное проспективное аналитическое исследование в масштабах российской популяции пациентов в условиях региональных особенностей функционирования системы здравоохранения

и безвозмездного обеспечения пациентов требуемой биологической терапией в рамках ступенчатого подхода к терапии ВЗК «STEP-UP» [18]. Результаты подобного проспективного наблюдения будут иметь значительную научную и практическую ценность, так как в первую очередь позволят уточнить показания к раннему назначению биологической терапии, спрогнозировать возможности замены препаратов ГИБТ в случае их неэффективности или непереносимости, обобщить клинический опыт для совершенствования терапии данной категории пациентов.

Вторым, не менее важным направлением функционирования Регистра ВЗК СПб будет оценка особенностей осложненного течения ВЗК и факторов, на фоне которых развились жизнеугрожающие осложнения. Предупреждение развития осложнений, в том числе жизнеугрожающих, является одной из целей долговременной терапии ВЗК. Следует отметить, что для решения данной задачи в Санкт-Петербурге для прогнозирования осложненного течения ВЗК на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ было проведено ретроспективное исследование, в результате которого на основе нейронных сетей были

Таблица 4. Потенциальные ограничения Регистра ВЗК СПб и пути их преодоления

Table 4. Potential limitations of the Saint Petersburg IBD Registry and ways to overcome them

Потенциальные ограничения Possible limitation	Детализация Details	Пути решения Solutions
Охват клиническим модулем Регистра ВЗК СПб только определенной части популяции пациентов региона Coverage of part of the regional patient population by the clinical module of the St. Petersburg IBD Registry	Специфичная для ВЗК информация будет зафиксирована в регистре только для тех пациентов, которые обратились в те лечебные учреждения, в которых внедрена регистровая форма. IBD-specific information will be recorded in the registry only for those patients who applied to those medical institutions that have implemented the registry form.	Расширение перечня лечебно-профилактических учреждений, регистрирующих показатели клинического модуля. В клинической практике пациенты с ВЗК, как правило, наблюдаются в одном и том же лечебном учреждении (городском центре ВЗК, районной поликлинике и т. п.), что уменьшает вероятность исчезновения пациента из проспективного наблюдения в определенном учреждении. Expanding the list of treatment and preventive institutions that record clinical module indicators. In clinical practice, patients with IBD are usually observed in the same medical institution (city IBD center, district clinic, etc.), which reduces the likelihood of the patient disappearing from prospective observation in a particular institution.
При оценке структуры течения ВЗК в рамках популяции результаты могут быть смещены в сторону более тяжелого течения When assessing the pattern of IBD within a population, the results will be biased towards a more severe course	В ключевые медицинские учреждения, занимающиеся лечением пациентов с ВЗК в рамках городского здравоохранения, как правило, направляются пациенты с более сложным течением заболевания. Key medical institutions treating patients with IBD within the city health care system tend to admit patients with a more complex course of the disease.	Выделение в рамках проспективного наблюдения когорты пациентов с дебютом заболевания, впервые зафиксированном в Регистре ВЗК СПб Identification, as part of a prospective observation, of a cohort of patients with the onset of the disease, first recorded in the St. Petersburg IBD Registry

Продолжение таблицы 4. Потенциальные ограничения Регистра ВЗК СПб и пути их преодоления
Continuation of Table 4. Potential limitations of the Saint Petersburg IBD Registry and ways to overcome them

В случае благоприятного течения ВЗК пациенты могут не обращаться в лечебные учреждения In the case of a favorable course of IBD, patients may not go to medical institutions	В случае благоприятного и редко рецидивирующего течения ВЗК пациенты могут обращаться в лечебные учреждения реже, чем ежегодно, что не позволит оценить данные о пациенте в отчетном году в рамках «срезового» поперечного исследования. In the case of a favorable and rarely recurrent course of IBD, patients may visit medical institutions less frequently than annually, which will not allow assessing patient data in the reporting year as part of a cross-sectional study.	Расширение продолжительности временного периода, включенного в анализ: оценка данных за 2-, 3- и 5-летний период наблюдения пациентов. Информационная кампания среди гастроэнтерологов о необходимости систематического обследования пациентов с ВЗК с профилактической целью (в т. ч. в рамках мероприятий профилактики развития колоректального рака). Extending the length of time included in the analysis: assessing 2-, 3-, and 5-year patient follow-up data. Information campaign among gastroenterologists about the need for systematic examination of patients with IBD for preventive purposes (including as part of measures to prevent the development of colorectal cancer).
Сложности отбора данных в рамках ежегодных «срезовых» поперечных исследований Difficulties in data selection in annual cross-sectional studies	В случае благоприятного и редко рецидивирующего течения ВЗК пациенты могут обращаться в лечебные учреждения реже, чем ежегодно. В случае обращения пациента несколько раз в течение календарного года в «срезовое» исследование должны включаться данные только одного обращения в медицинское учреждение. In the case of a favorable and rarely recurrent course of IBD, patients may visit medical institutions less frequently than annually. If a patient contacts several times during a calendar year, the cross-sectional study should include data from only one visit to a medical institution.	Расширение продолжительности временного периода, включенного в анализ: оценка данных за 2-, 3- и 5-летний период наблюдения пациентов. В случае многократного обращения в течение календарного года в анализ будут включены данные последнего обращения пациента в лечебное учреждение. Extending the length of time included in the analysis: assessing 2-, 3-, and 5-year patient follow-up data. In case of multiple visits during a calendar year, the analysis will include data from the patient's last visit to a medical institution.

разработаны две компьютерные программы, целью которых является прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона, а также прогнозирование необходимости в urgentном хирургическом вмешательстве по поводу жизнеугрожающего осложнения с применением возможностей искусственного интеллекта [21, 22].

Таким образом, к ключевым методологическим преимуществам Регистра ВЗК СПб можно отнести следующие:

1) возможность проведения многолетнего непрерывного наблюдения популяции пациентов с ВЗК в масштабах региона;

2) возможность проведения ежегодных «срезовых» исследований популяции пациентов с ВЗК региона в автоматизированном режиме;

3) защита информации о пациентах в рамках протоколов защиты персональных данных медицинских информационных систем.

Несмотря на преимущества, Регистр ВЗК СПб также имеет и ряд потенциальных ограничений (табл. 4), преодоление которых будет возможно по мере накопления массива проспективных данных.

Заключение

Таким образом, Регистр ВЗК СПб, объединяя в своей структуре общестатистический и клинический модули, с одной стороны, позволяет оценить эпидемиологические и демографические показатели пациентов с ВЗК в масштабах региона и проанализировать их маршрутизацию и нагрузку

на систему здравоохранения, а с другой стороны, является эффективным инструментом клинической оценки течения ВЗК.

С учетом интеграции в государственную информационную систему здравоохранения срок функционирования Регистра ВЗК СПб в многолетней перспективе потенциально не ограничен, что позволит решить не только первостепенные

организационные задачи по оптимизации маршрутизации пациентов и планировании ресурсов здравоохранения в Санкт-Петербурге, но и получить в дальнейшем достаточно полную картину структуры заболевания, особенностей клинического течения и терапии ВЗК в регионе, которая в дальнейшем позволит оптимизировать подходы к ведению данной категории пациентов.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колонпроктология*. 2020;19(2):8–38. [Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Abdulganieva D.I., Abdulkhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (project). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
- Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колонпроктология*. 2019;18(4):7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Achkasov S.I., et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
- Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(1):58–70. [Shchukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(1):58–70. (In Russ.)].
- Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению болезни Крона. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(1):71–85. [Shchukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(1):71–85. (In Russ.)].
- Brooke E.M. The current and future use of registers in health information systems. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1974.
- Bernstein C.N. Large registry epidemiology in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):1941–9. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001279
- Осипенко М.Ф., Валуysких Е.Ю., Светлова И.О., Кулыгина Ю.А., Скалинская М.И., Бикбулатова Е.А. и др. Значение регистра воспалительных заболеваний кишечника для оценки качества лечебно-диагностических мероприятий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;9:42–7. [Osipenko M.F., Valuyssikh E. Yu., Svetlova I.O., Kulygina Yu.A., Kalinskaya M.I., Bikkbulatova E.A., et al. The importance of the register of inflammatory bowel diseases for assessing the quality of therapeutic and diagnostic measures. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;9:42–7. (In Russ.)].
- Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сорокинов И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011;4(4):3–7. [Yagudina R.I., Litvinenko M.M., Sorokovikov I.V. Patient registers: Structure, functions, possibilities of use. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2011;4(4):3–7. (In Russ.)].
- Long M.D., Kappelman M.D., Martin C.F., Lewis J.D., Mayer L., Kinnear P.M. et al. Development of an internet-based cohort of patients with inflammatory bowel diseases (CCFA Partners): Methodology and initial results. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2099–106. DOI: 10.1002/ibd.22895
- Ekbom A., Helmick C., Zack M., Adami H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228–33. DOI: 10.1056/NEJM199011013231802
- Andersen N.N., Pasternak B., Friis-Møller N., Andersen M., Jess T. Association between tumour necrosis factor- α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ*. 2015;350:h2809. DOI: 10.1136/bmj.h2809
- Sperger J., Shah K.S., Lu M., Zhang X., Ungaro R.C., Brenner E.J., et al. Development and validation of multivariable prediction models for adverse COVID-19 outcomes in patients with IBD. *BMJ Open*. 2021;11(11):e049740. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049740
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуysких Е.Ю. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–63. [Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Valuyssikh E.Yu., et al. Social-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–63. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
- Губонина И.В., Гриневич В.Б., Ткаченко Е.И., Волга Н.Б., Шарап О.С., Полуэктов М.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных Северо-Западного региона по данным восьмилетнего наблюдения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;12(172):24–33. [Gubonina I.V., Grinevich V.B., Tkachenko E.I., Volga N.B., Sharap O.S., Poluektov M.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics and outcomes of inflammatory bowel diseases in a cohort of patients in the North-West region according to eight-year observation. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;12(172):24–33. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33
- Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колонпроктология*. 2022;21(1):37–49. [Bakulin I.G., Kalinskaya M.I., Tellaeva E.V. North-Western register of patients with inflammatory bowel diseases: Achievements and lessons. *Koloproktologia*. 2022;21(1):37–49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49
- Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Ситкин С.И. и др. Опыт внедрения федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017;S5:56–9. [Bakulin I.G., Zhigalova T.N., Lataria E.L., Tellaeva E.V., Kalinskaya M.I., Sitkin S.I., et al. Experience in the implementation of the federal register of patients with inflammatory

- ry bowel diseases in St. Petersburg. Farmateca. 2017;S5: 56–9. (In Russ.).
17. Успенский Ю.П., Иванов С.В. Популяционные регистры как инструмент для практического здравоохранения и науки. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(1):76–7. [Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V. Population registers as a tool for practical health care and science. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(1):76–7. (In Russ.).]
 18. Успенский Ю.П., Шабров А.В., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Шотик А.В. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;2: 64–76. [Uspenskiy Y.P., Shabrov A.V., Ivanov S.V., Fominykh Y.A., Shotik A.V. Basic therapy of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg: Results of a multicenter study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;2:64–76. (In Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76
 19. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Галагудза М.М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(6): 29–39. [Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Yu.A., Galagudza M.M. Features of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg and peculiarities of basic therapy in the regional healthcare system: Cross-sectional study results. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6): 29–39. (In Russ.).] DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-29-39
 20. Зарубина Т.В. Актуальные вопросы внедрения информационных технологий в здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;3:20–5. [Zarubina T.V. Issues of information technologies implementation in health service. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;3:20–5. (In Russ.).]
 21. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Гржибовский А.М. Прогноз ВЗК — риск жизнеугрожающих осложнений. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2023613644, 17.02.2023. Заявка № 2022683673 от 02.12.2022. [Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Y.A., Grjibovski A.M. Prognosis of IBD — the risk of life-threatening complications. Certificate of registration of the computer program 2023613644, 17.02.2023. Application No. 2022683673 dated 02.12.2022. (In Russ.).]
 22. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Гржибовский А.М. Прогноз ВЗК — риск urgentных хирургических осложнений. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022684897, 19.12.2022. Заявка № 2022683638 от 02.12.2022. [Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominykh Y.A., Grjibovski A.M. Prognosis of IBD — the risk of urgent surgical complications. Certificate of registration of the computer program 2022684897, 19.12.2022. Application No. 2022683638 dated 02.12.2022. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Сарана Андрей Михайлович — кандидат медицинских наук, первый заместитель председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.
191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

Мелентьева Людмила Николаевна — начальник отдела по организации стационарной медицинской помощи взрослому населению Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.
191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., 1.

Язенок Аркадий Витальевич — доктор медицинских наук, директор СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».
198095, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30.

Петров Сергей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».
Контактная информация: petrovsv@eliz-spb.ru;
195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5770>

Фоминых Юлия Александровна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический меди-

Information about the authors

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

Andrei M. Sarana — Cand. Sci. (Med.), First Deputy Chairman, Healthcare Committee of the Government of Saint Petersburg.
191023, Saint Petersburg, Malaya Sadovaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

Lyudmila N. Melentyeva — Head of the Department for the Organization of Inpatient Medical Care for the Adult Population, Healthcare Committee of the Government of Saint Petersburg.
191023, Saint Petersburg, Malaya Sadovaya str., 1.

Arkady V. Yazenok — Dr. Sci. (Med.), Director, Medical Center of Information and Analysis.
198095, Saint Petersburg, Shkapina str., 30.

Sergey V. Petrov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Elizavetinskaya Hospital.
Contact information: petrovsv@eliz-spb.ru;
195257, Saint Petersburg, Vavilovikh str., 14a.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5770>

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Associate Professor of the Department of Internal Diseases

цинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: jaf@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Иванов Сергей Витальевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivanov.sv@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Шотик Анжелика Витольдовна — заведующая гастроэнтерологическим отделением СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»; ассистент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: shotik12@mail.ru;
195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0335-6825>

Сегаль Анастасия Михайловна — заведующая поликлиническим отделением для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: segalam@mail.ru;
197110, г. Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3.

Горбачева Тамара Владимировна — инженер-аналитик СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».

Контактная информация: GorbachevaT@spbmiac.ru;
198095, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1683-9313>

Плотникова Светлана Дмитриевна — кандидат биологических наук, ведущий инженер отдела контроля качества и анализа данных СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».

Контактная информация: plotnikovas@spbmiac.ru;
198095, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30.

Дронов Константин Викторович — кандидат медицинских наук, заместитель директора СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».

198095, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30.

of Dentistry Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: jaf@mail.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Sergei V. Ivanov* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: ivanov.sv@mail.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Angelika V. Shotik — Head of Gastroenterology Department, Elizavetinskaya Hospital; Teaching Assistant of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: shotik12@mail.ru;
195257, Saint Petersburg, Vavilovskaya str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0335-6825>

Anastasia M. Segal — Head of the Outpatient Department for Patients with Inflammatory Bowel Diseases, Saint Petersburg City Clinical Hospital No. 31; Teaching Assistant of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Contact information: segalam@mail.ru;
197110, Saint Petersburg, Dynamo ave., 3.

Tamara V. Gorbacheva — Engineer-Analyst, Medical Center of Information and Analysis.

Contact information: GorbachevaT@spbmiac.ru;
198095, Saint Petersburg, Shkapina str., 30.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1683-9313>

Svetlana D. Plotnikova — Cand. Sci. (Biol.), Leading Engineer of the Department of Quality Control and Data Analysis, Medical Center of Information and Analysis.

Contact information: plotnikovas@spbmiac.ru;
198095, Saint Petersburg, Shkapina str., 30.

Konstantin V. Dronov — Cand. Sci. (Med.), Deputy Director, Medical Center of Information and Analysis.

198095, Saint Petersburg, Shkapina street, 30.

Поступила: 17.04.2023 Принята: 03.06.2023 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 17.04.2023 Accepted: 03.06.2023 Published: 30.08.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



The First Saint Petersburg Regional Inflammatory Bowel Diseases Registry on the Basis of the Regional Health Information System: Principles of Functioning, Testing Results, Plan of Development

Yury P. Uspenskiy^{1,2}, Andrei M. Sarana³, Lyudmila N. Melentyeva³, Arkady V. Yazenok⁴, Sergei V. Petrov⁵, Yulia A. Fominykh^{1,2}, Sergei V. Ivanov^{1,2,*}, Angelika V. Shotik^{2,5}, Anastasia M. Segal^{1,6}, Tamara V. Gorbacheva⁴, Svetlana D. Plotnikova⁴, Konstantin V. Dronov⁴

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Health Committee of the Government of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russian Federation

⁴ Saint Petersburg Medical Center of Information and Analysis, Saint Petersburg, Russian Federation

⁵ Elizavetinskaya Hospital, Saint Petersburg, Russian Federation

⁶ Saint Petersburg City Clinical Hospital No. 31, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to present the principles of functioning of the regional registry of inflammatory bowel disease (IBD) patients in Saint Petersburg on the basis of the City Health Information System (Saint Petersburg IBD Registry).

Key points. The Saint Petersburg IBD Registry consists of General Statistical Module and Clinical Module. The General Statistical Module is intended to analyze the prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease, the number of patient visits to medical institutions; to assess the burden on the healthcare system, demographic characteristics, routing and mortality for the whole region. The Clinical Module allows to assess the IBD features in prospective observation. The register case report form is integrated into the patient's status in the Medical Information System of the medical institution. Saint Petersburg IBD Registry operates on the basis of the Saint Petersburg Medical Center of Information and Analysis within the framework of the Regional Medical Data Collection System of the Russian state information system "Regional Fragment of the Unified State Information System in the Healthcare Branch". The accumulation of prospective data in the Clinical Module continues, which in the near future will make it possible to test and configure the automated analytical block of the registry.

Conclusion. The functioning of the Saint Petersburg IBD Registry allows to achieve following primary goals within region: assessment of the epidemiological features of IBD in Saint Petersburg; dynamic assessment of the disease features; assessment and planning of health care resources required to provide care to IBD patients; improvement of approaches to the treatment taking into account the specifics of the region; assessment of the effectiveness and tolerability of specific treatment including biologics.

Keywords: inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, disease register, population register, Saint Petersburg IBD Registry, Saint Petersburg, epidemiology

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Uspenskiy Y.P., Sarana A.M., Melentyeva L.N., Yazenok A.V., Petrov S.V., Fominykh Y.A., Ivanov S.V., Shotik A.V., Segal A.M., Gorbacheva T.V., Plotnikova S.D., Dronov K.V. The First Saint Petersburg Regional Inflammatory Bowel Diseases Registry on the Basis of the Regional Health Information System: Principles of Functioning, Testing Results, Plan of Development. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):38–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-38-57>

Первый региональный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на базе региональной информационной системы здравоохранения Санкт-Петербурга: принципы функционирования, результаты апробации, план развития

Ю.П. Успенский^{1,2}, А.М. Сарана³, Л.Н. Мелентьева³, А.В. Язенков⁴, С.В. Петров⁵, Ю.А. Фоминых^{1,2}, С.В. Иванов^{1,2,*}, А.В. Шотик^{2,5}, А.М. Сегаль^{1,6}, Т.В. Горбачева⁴, С.Д. Плотникова⁴, К.В. Дронов⁴

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

³ Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁶ СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель исследования: представить принципы функционирования регионального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), проживающих в Санкт-Петербурге, на базе городской информационной системы здравоохранения (Регистр ВЗК СПб).

Основные положения. Регистр ВЗК СПб состоит из общестатистического и клинического модулей. Общестатистический модуль позволяет проанализировать по региону в целом информацию о распространенности язвенного колита и болезни Крона, количестве обращений пациентов в лечебные учреждения, оценить нагрузку на систему здравоохранения, оценить демографические особенности данной категории пациентов, маршрутизацию и летальность. Клинический модуль Регистра ВЗК СПб позволяет оценить специфические для ВЗК признаки в проспективном наблюдении, регистровая форма для внесения информации интегрируется в статус пациента в медицинской информационной системе лечебного учреждения. Регистр ВЗК функционирует на базе СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» в рамках региональной системы сбора медицинских данных государственной информационной системы «Региональный фрагмент единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». Продолжается накопление проспективных данных в клиническом модуле, что в ближайшее время позволит апробировать и настроить автоматизированный аналитический блок регистра.

Заключение. Функционирование Регистра ВЗК СПб позволит решить следующие первостепенные задачи в масштабах региона: оценка эпидемиологических особенностей ВЗК в Санкт-Петербурге; динамическая оценка характеристик заболевания пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге; оценка и планирование ресурсов здравоохранения, требуемых для оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК в Санкт-Петербурге; усовершенствование подходов к терапии пациентов с ВЗК на основании проспективного изучения течения заболевания с учетом специфики региона, в т. ч. изучение эффективности и переносимости длительной генно-инженерной биологической терапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, регистр заболевания, популяционный регистр, Регистр ВЗК СПб, Санкт-Петербург, эпидемиология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Сарана А.М., Мелентьева Л.Н., Язенок А.В., Петров С.В., Фоминых Ю.А., Иванов С.В., Шотик А.В., Сегаль А.М., Горбачева Т.В., Плотникова С.Д., Дронов К.В. Первый региональный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на базе региональной информационной системы здравоохранения Санкт-Петербурга: принципы функционирования, результаты апробации, план развития. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):38–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-38-57>

Introduction

Ulcerative colitis and Crohn's disease belongs to inflammatory bowel diseases (IBD) are one of the most important diseases in gastroenterology. They are socially significant diseases affecting young and middle-aged people, they are characterized by a progressive lifelong course and lead to reduced quality of life and disability in case of frequent recurrence and development of complications [1–4].

The IBD in Saint Petersburg is in the focus of attention of the city health care because IBD patients registered in the Saint Petersburg on a permanent basis are entitled to receive lifelong drug treatment for IBD on a free-of-charge basis within the framework of regional drug benefits according to the regional law Saint Petersburg Social Code,

which requires appropriate planning of resources allocated by the state.

The Healthcare Committee of the Saint Petersburg Government carries out systematic organizational activities aimed to improving the provision of medical care to patients with IBD. Particularly in 2020 the Chief freelance gastroenterologist of the Healthcare Committee assessed the quality of diagnostic and treatment measures for IBD patients in Saint Petersburg as part of the field monitoring of the organization of specialized gastroenterology care in outpatient and inpatient medical institutions in Saint Petersburg. Also, with the participation of the Chief freelance gastroenterologist, the Healthcare Committee issued Order No. 992-p dated 24.12.2020 "Routing of patients with inflammatory bowel diseases", which created the second specialized city clinic

for IBD patients on the basis of Saint Petersburg State Budgetary Institution “Elizavetinskaya Hospital”. On 04.02.2022 the information letter of the Healthcare Committee No. 01-18-301/22-0-0 systematized the registration of patients receiving biologics. At the end of 2022 a series of clinical lectures “Routing and provision of specialized medical care to IBD patients at the outpatient care” was held in six largest gastroenterology outpatient clinics of Saint Petersburg intended for the target audience of gastroenterologists and physicians of therapeutic specialties. The aim of the lectures is to improve the doctors’ practical knowledge in the diagnosis and treatment of IBD.

Effective organization of patient care requires an understanding of the prevalence, structure, routing and specific features of IBD in the whole city, which is necessary for making sophisticated decisions in city healthcare management. This necessity became the starting point for the development of the first regional IBD registry in Saint Petersburg (Saint Petersburg IBD Registry). It was developed on the initiative of the management of the Saint Petersburg Government Healthcare Committee and the Chief freelance gastroenterologist.

Disease registries as a tool for practical healthcare and science

The term “disease registry” refers to a set of systematically and comprehensively documented information on individual patients, intended for scientific, clinical or organizational purposes as defined by the World Health Organization [5]. The main feature of a disease registry is not the amount of data collected, but its continuity which implies systematic filling of the registry with information [6].

Thus, in modern terms, a patient registry is an organized system of data on patients with a certain disease used for clinical, scientific and organizational purposes. Essentially it is an observational analytical study tool involving patients with a certain disease. Registries make it possible to assess the features of the course of the disease in real clinical practice, risk factors, the effectiveness of various treatment, the dynamics of the patient’s condition, as well as the outcomes of the disease, which significantly distinguishes them methodologically from prospective clinical trials, which usually involve a strictly delineated patient population and an initially limited range of scientific hypotheses to be tested within the trial [7, 8].

Disease registries are actively used in healthcare in all developed countries, including through

IT implementation. Results of systematic analysis of registry data are actively used by health authorities for public health decision-making and for extensive studies. Registries are also used to develop recommendations for practicing medicine aimed at improving the population health and preventing unfavorable disease outcomes.

In IBD the international experience of population registers of various levels implementation is quite extensive and the largest number of them are functioning in North America and Western European countries, as well as in a number of Asian countries, including China. Nevertheless, among more than twenty active population registers, only some of them collect information directly specified for IBD [6]. Most foreign IBD registries are based on the systematic recording of insurance cases with various diseases, but some of them take into account specific features of the course of IBD (for example, when enrolling patients in the registry through social networks for IBD patients) [9]. At the same time, there is no unification of the IBD case report forms accumulated in different registries even within one country, which is largely due to the different objectives for which a particular registry was developed.

The use of IBD registries, which include large data sets, makes it possible to solve scientific and practical problems that are inaccessible for cohort studies involving a limited number of patients. For example, due to the Swedish IBD registry it was revealed that the presence of chronic colitis increases colorectal cancer risk, but the colorectal cancer risk is not increased in the closest relatives of patients with ulcerative colitis compared to the general population [10]. Another example is the results of the data analysis from the Danish IBD registry: results of the follow-up observation of more than 1,500 patients receiving tumor necrosis factor alpha inhibitors compared to more than 50,000 patients who did not receive this therapy revealed that the risk of developing a serious opportunistic infection within 90 days of its initiation increased by 60 % when using this kind of biologics [11]. Another relevant example is the international SECURE-IBD registry, which is assessing the impact of IBD therapy and comorbidity on the risk of unfavorable course of the COVID-19 [12].

In Russian Federation data on patients with IBD were analyzed within the framework of two big studies ESCApe (2011) and ESCApe-2 (2013–2014), which assessed the structure, features of the course and therapy of IBD in whole Russia [13].

Methodological and organizational features of institutional and population-based disease registries

Two types of disease registers are currently used in Russia: institutional and population-based registries. Institutional registries record information on patients observed in a particular medical institution. The main purpose of such registries is to provide systematized information on patients, their treatment and outcomes of a certain disease in certain medical institution. Most often such registries are used for administrative purposes, as well as for assessing the quality of medical care in hospital units. It should be noted that institutional registry data sometimes can be used in a limited way to assess epidemiological features of a disease, primarily in the case of rare diseases.

Two key limitations of institutional registries arise from the principles of patient information accumulation:

- It covers only a part of the total patient population-based in a certain territory belonging to the medical institution;
- As a rule can only provide “snapshot” information on a disease over a certain period of time, and Medical Information Software do not provide the possibility of automated systematic “tracking” of the course of the disease in patients observed in the medical institution.

In addition to the above-mentioned features, institutional registries have other specific limitations due to the IBD specificity (Table 1).

In Saint Petersburg information on IBD patients previously was accumulated and presented in scientific publications as results of institutional registries and databases analysis on patients observed in separate medical institutions in different cities and regions of country [14–16].

These principal limitations are overcome through the implementation of population-based registries. Unlike institutional registers, population-based registries accumulate data on all cases of diseases detected in a territorially localized population, for example, in Saint Petersburg. Only population-based registry allows for the assessment of morbidity and prevalence of the IBD in a certain territory, to estimate survival rates and to control the spread of the disease [17].

According to the data accumulated by the Saint Petersburg State Budgetary Institution “Medical Information and Analytical Center” for the period 2018–2020, the prevalence of Crohn’s disease in Saint Petersburg is about 72 cases per 100,000 population, the prevalence of ulcerative colitis is about 90 cases per 100,000 population [18].

The first population-based multicenter study to investigate the features of IBD in Saint Petersburg was organized by the Healthcare Committee of the Saint Petersburg Government and the Chief freelance gastroenterologist in the 2020–2022. A retrospective evaluation was conducted of clinical features and therapy used in more than 1,000 patients with IBD who were treated in 42 outpatient and polyclinic institutions and in 6 hospitals of Saint Petersburg. Information on the prescribed groups of drugs for IBD basic therapy, the severity of the disease course, the peculiarities of the gastrointestinal tract lesions, the history of surgical interventions on the gastrointestinal tract, demographic data (sex and age) and the basic drug therapy of IBD were analyzed. As the results of this study, it was found out that clinical features of IBD in Saint Petersburg and features of basic therapy in comparison with all-Russian indicators show similar trends. The key identified problematic points of therapy of patients with IBD were the wide use of 5-aminosalicylic acid drugs in Crohn’s disease, insufficient use of rectal forms of 5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis, relatively low frequency of immunosuppressive drugs use to maintain remission in Crohn’s disease. The absence of unified approaches to the prescription of corticoids and immunosuppressive drugs in outpatient medical institutions was also revealed [18, 19].

Principles of functioning of the IBD Registry of Saint Petersburg

An urgent practical issue of IBD healthcare management is the need for systematic assessment of epidemiologic indicators, demographic data, features of the IBD course and the structure of specific ICD therapy used. Accordingly, taking into account the systematic development of IT intervention in all areas of public administration and record keeping which has been observed in Russia in recent years [20], it was proposed to use resources of the Saint Petersburg Medical Center of Information and Analysis as the infrastructural and informational basis of the IBD Registry of Saint Petersburg. The existing experience of implementing registries on the basis of the Saint Petersburg Medical Center of Information and Analysis, such as registries of patients with chronic heart failure, acute cerebral circulatory disorders, oncologic diseases, COVID-19 and others, allowed to adapt the available digital capabilities to the peculiarities of IBD assessment. Algorithms of automated information exchange between the Medical Information Software of state medical institutions and the Saint Petersburg Medical Center of Information and Analysis allowed to

Table 1. Limitations of hospital registers of IBD
Таблица 1. Ограничения госпитальных регистров ВЗК

Limitation Ограничение	Details Детализация
Features of medical institutions that have the ability to create a hospital register of IBD Особенности лечебных учреждений, имеющих возможность формирования госпитального регистра ВЗК	Hospital registries of IBD are available only in certain large and multidisciplinary treatment-and-prevention and scientific institutions, which, as a rule, provide not only outpatient, but also inpatient care for patients with IBD. Other medical institutions where patients with IBD are routinely observed do not have similar hospital registers. Госпитальные регистры ВЗК имеются только в отдельных крупных и многопрофильных лечебно-профилактических и научных учреждениях, как правило, оказывающих не только амбулаторную, но и стационарную помощь пациентам с ВЗК. Прочие лечебные учреждения, в рамках которых рутинно наблюдаются пациенты с ВЗК, подобных госпитальных регистров не имеют.
Territorial features of the medical institution Территориальные особенности лечебного учреждения	The structure and mechanism for routing patients to individual medical institutions at the level of an administrative-territorial unit is not always obvious, which does not allow territorial "generalization" of epidemiological data in relation to the population living in a given territory as a whole. Не всегда очевидна структура и механизм маршрутизации пациентов в отдельные лечебные учреждения на уровне административно-территориальной единицы, что не позволяет территориально «генерализовать» эпидемиологические данные в отношении проживающего на данной территории населения в целом.
Fundamental differences between IBD patients observed in hospital registries and IBD patients living in the region as a whole Принципиальные отличия наблюдаемых в рамках госпитальных регистров пациентов с ВЗК от пациентов с ВЗК, проживающих в регионе в целом	In large treatment-and-prevention and scientific institutions, requests from patients with moderate and severe disease predominate, while information about patients with mild disease is presented in a minimal amount. This feature is due to the fact that patients with a mild course of the disease or with long-term remission of IBD are usually observed in the city healthcare system by gastroenterologists, therapists and general practitioners on an outpatient basis, outside of specialized centers. В крупных лечебно-профилактических и научных учреждениях преобладают обращения пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, в то время как информация о пациентах с легким течением заболевания представлена в минимальном объеме. Данная особенность связана с тем, что пациенты с легким течением заболевания или с длительной ремиссией ВЗК, как правило, наблюдаются в системе городского здравоохранения у гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики в амбулаторном порядке, вне специализированных центров.
Differences in the information collection algorithm between hospital registries Различия в алгоритме сбора информации между госпитальными регистрами	Within the framework of various hospital registries, there is no single algorithm for collecting IBD-specific information and a single unified form of data registration. В рамках различных госпитальных регистров отсутствует единый алгоритм сбора ВЗК-специфичной информации и единая унифицированная форма регистрации данных.
Labor-intensive entry of IBD-specific data into the hospital registry Трудоемкость внесения данных, специфичных для ВЗК, в госпитальный регистр	Registration of specialized information about IBD is not directly provided for by the medical information systems of multidisciplinary medical institutions, which requires manual transfer of data from medical records into a separately existing standardized data form for the registry. Регистрация специализированной информации о ВЗК напрямую не предусматривается медицинскими информационными системами многопрофильных лечебных учреждений, что требует ручного переноса данных из медицинской документации в отдельно существующую стандартизированную форму данных для регистра.
Features of register data analysis	Systematic and continuous analysis of information in hospital registries is usually limited to cross-sectional studies or retrospective cohort studies taking into account information specific to IBD. At the same time, natural difficulties arise in interpreting the results of the above cross-sectional studies, due to the fact that patients with IBD can visit medical institutions several times a year. Accordingly, the accumulation of patient data over several years creates the need to select the chronologically most recent registered cases of patient visits, which potentially eliminates the information component of patient information registered during earlier visits.

Continuation of Table 1. Limitations of hospital registers of IBD
Продолжение таблицы 1. Ограничения госпитальных регистров ВЗК

Особенности анализа данных регистра	Систематический и непрерывный анализ информации в госпитальных регистрах, как правило, ограничен выполнением одномоментных (поперечных) исследований или ретроспективных когортных исследований с учетом информации, специфичной для ВЗК. При этом возникают закономерные трудности интерпретации результатов вышеуказанных поперечных исследований, связанные с тем, что пациенты с ВЗК могут обращаться в лечебные учреждения несколько раз в году. Соответственно, аккумуляция данных о пациентах за несколько лет создает необходимость отбора хронологически наиболее поздних зарегистрированных случаев обращений пациента, что потенциально нивелирует информационную составляющую сведений о пациенте, зарегистрированных при более ранних обращениях.
-------------------------------------	--

integrate the IBD Registry of Saint Petersburg into the Regional Medical Data Collection System of the Russian state information system "Regional Fragment of the Unified State Information System in the Healthcare Branch" (GIS REGIS).

The observation unit (record keeping) in the IBD Registry of Saint Petersburg is a case of IBD patient referral to a medical institution including a first time IBD diagnosing. Medical Information Software of medical institutions record patient referral and certain information related to these referrals, primarily ICD-10 codes related to the IBD.

Thus, the General Statistical Module allows to analyze the following epidemiological indicators for Saint Petersburg:

- number of IBD patients applied to medical institutions during the reporting period;
- burden on the city healthcare: number of outpatient visits; number of hospitalizations; number of ambulance calls.
- number of patients have got the outpatient and inpatient care at a certain date;
- participation of medical institutions in the provision of medical care to IBD patients (institutions are ranked by the value of this indicator): number of visits to the medical institution, number of patients who applied to the medical institution, average number of visits to the medical institution per patient.
- number of died patients: from fatal complications of IBD against the background of previously diagnosed IBD; from fatal complications of newly diagnosed IBD; from colorectal cancer against the background of IBD.

In addition to the information contained in the ICD-10 code, which allows recording the presence of ulcerative colitis or Crohn's disease, there is a wide range of variability in the characteristics of IBD (variant course, extent of intestinal lesions, extraintestinal manifestations), drugs for treatment and its combinations, non-life-threatening and life-threatening complications, planned and emergency surgery. Obviously, such parameters of patient observation specific to IBD are not recorded in an automated way when a patient visits a

medical institution as part of the usual functions of the Medical Information Software of a clinic.

To take into account such IBD clinical characteristics, the protocol of information exchange between the Medical Information Software of the medical institution and the Saint Petersburg Medical Center of Information and Analysis has been developed and tested. In other words, the registry electronic case report form is filled out by the attending physician along with entering into the Medical Information Software information about the diagnosis, complaints, medical history, etc., both during outpatient treatment and hospitalization.

During the information exchange between medical institutions and Saint Petersburg Medical Center of Information and Analysis within the framework of GIS REGIS information on the disease is accumulated for Saint Petersburg as a whole, in terms of ICD-10 codes, demographic indicators, medical institutions visited by the patient, etc. Specific IBD features that allow unambiguous registration of clinical characteristics of the disease are integrated into the Medical Information Software of the medical institution and entered directly by the attending physician during outpatient appointments or when the patient is discharged from the hospital.

Thus, the IBD Registry of Saint Petersburg consists of two complementary components (modules): General Statistical Module and Clinical Module.

The principle scheme of registering data on the admission of an IBD patient in a medical institution in the IBD Registry of Saint Petersburg within the framework of GIS REGIS functioning is presented in Figure 1.

Results of testing of the Saint Petersburg IBD Registry

Data analysis of the General Statistical Module of the Saint Petersburg IBD Registry is performed in an automated mode by using the information and analytical module of GIS REGIS in the "real time" mode.

The key results of the analysis of data from the General Statistical Module using the automated information and analytical toolkit GIS REGIS as infographics are presented in Figures 3–8: structure of IBD, age distribution, specific features of the burden on the city healthcare, mortality due to IBD, etc.

Thus, the General Statistical Module allows regular systematic assessment of key epidemiological aspects of IBD on a region, analysis of the burden on the city healthcare, specific features of patient routing and assessment of mortality due to this disease.

The Clinical Module has been tested within the framework of the functioning of the specialized IBD clinic of the Elizavetinskaya Hospital. The

registry case report form is integrated into the electronic form of filling out patient data. The registry case report form as part of the patient data entry profile of the Medical Information Software is presented in Figure 9.

The registry case report form contains disease characteristics specific to IBD and is designed in such a way as to minimize the timekeeping of its completion. The form indicators are filled in by selecting options in the drop-down menus for each of the items and only the year of IBD diagnosing requires direct input. Accordingly, the registry case report form is filled in each time a patient comes to the Elizavetinskaya Hospital, thus ensuring chronological continuity of patient data accumulation.

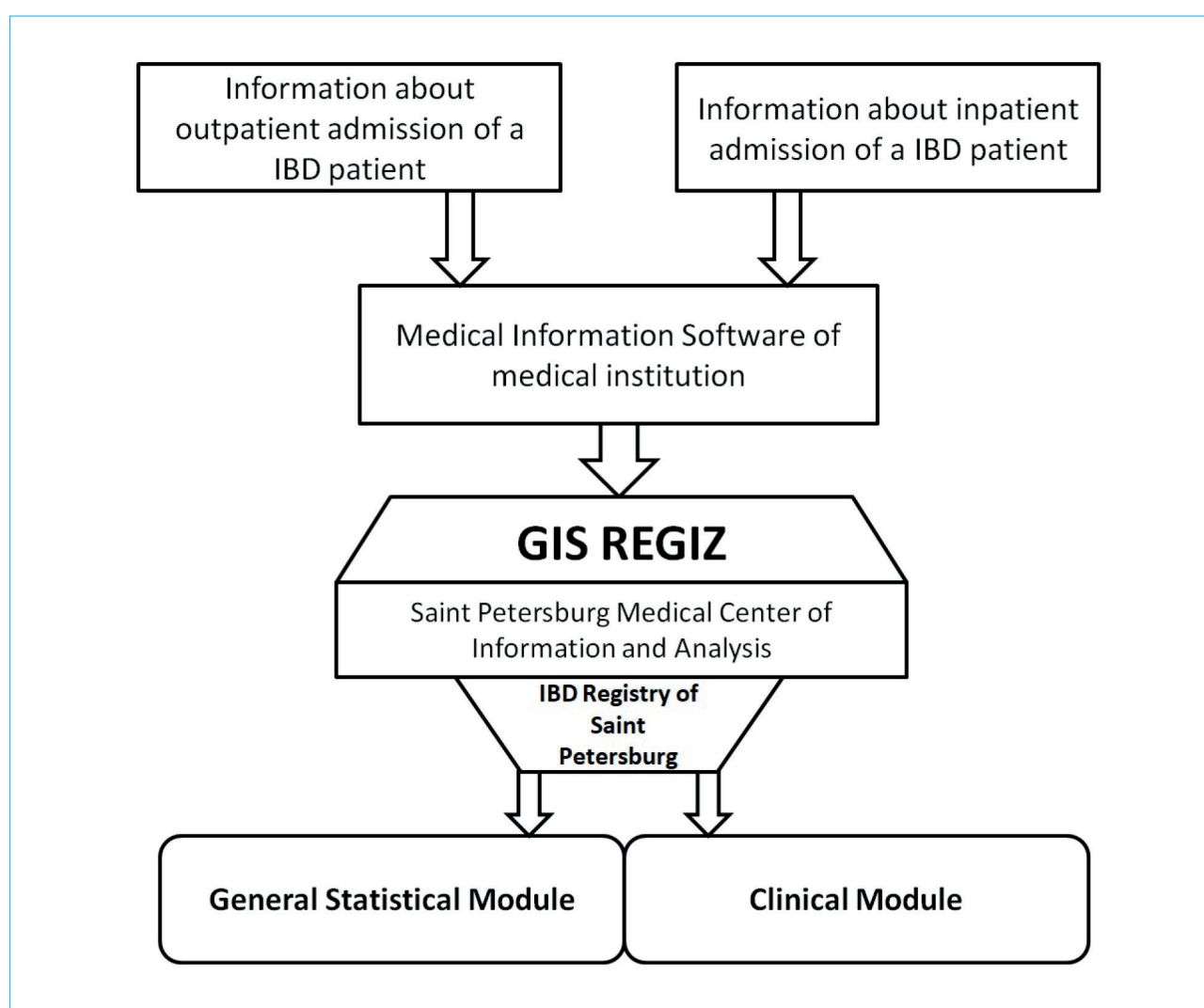


Figure 1. Scheme of data registration in the Saint Petersburg IBD Registry of the IBD patient's admission at the medical institution within the framework of the functioning of State Information System "Regional fragment of a unified state information system in the field of healthcare"

Рисунок 1. Схема регистрации данных об обращении пациента с ВЗК в лечебное учреждение в Регистре ВЗК СПб в рамках функционирования ГИС РЕГИЗ

As of 07.03.2023, within the framework of testing of the Clinical Module of the Saint Petersburg IBD Registry, data on 598 patients with IBD were accumulated within 694 episodes of referral to the Elizavetinskaya Hospital.

Information on the structure of patients' visits, the data on which were entered into the Clinical Module is presented in Table 3.

The automated analytical tool of the Clinical Module of the Saint Petersburg IBD Registry is

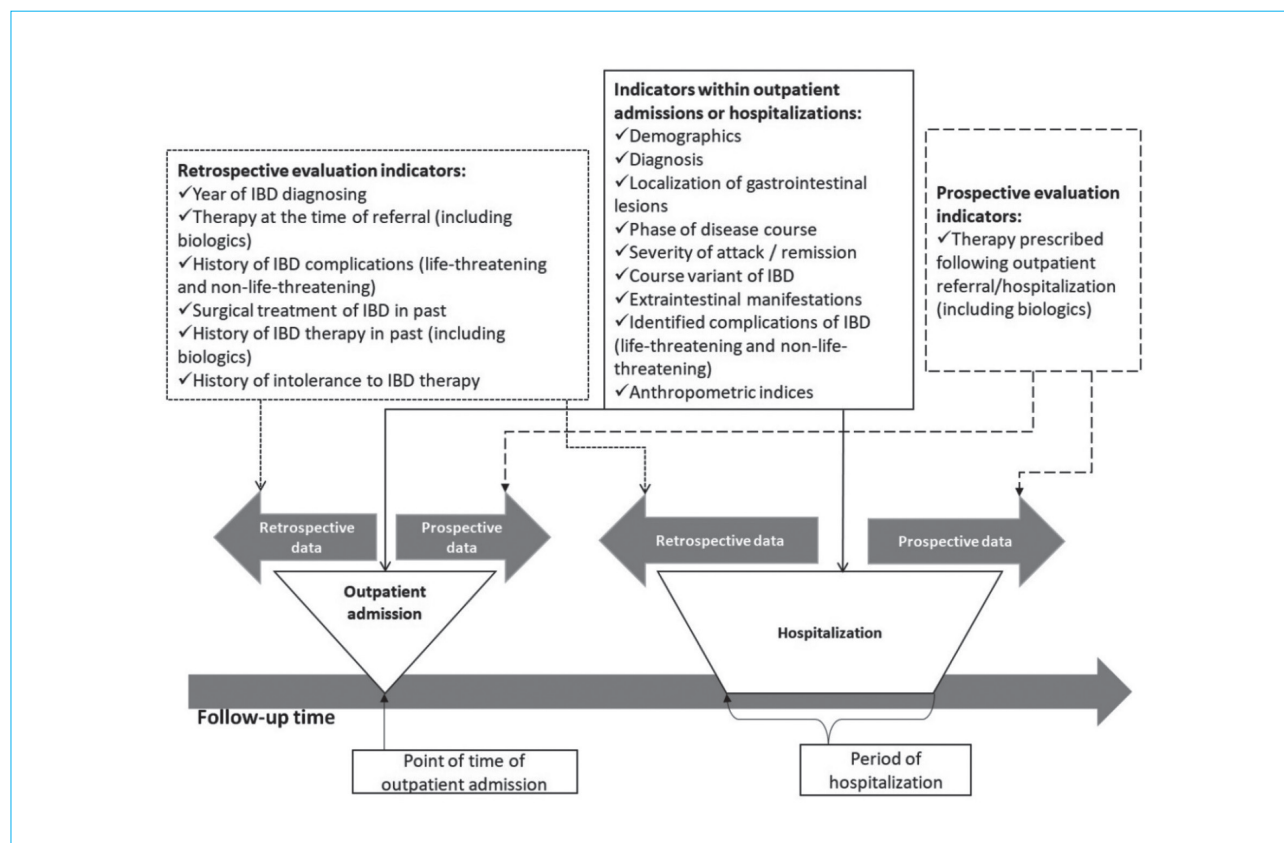


Figure 2. Algorithm for registration of IBD-specific parameters of the disease within the framework of the clinical module of the Saint Petersburg IBD Registry

Рисунок 2. Алгоритм регистрации специфичных для ВЗК параметров заболевания в рамках клинического модуля Регистра ВЗК СПб

Table 2. Saint Petersburg IBD Registry modules

Таблица 2. Модули Регистра ВЗК СПб

Module characteristics Характеристика модуля	General statistical module of the St. Petersburg IBD Registry Общестатистический модуль Регистра ВЗК СПб	Clinical statistical module of the St. Petersburg IBD Registry Клинический модуль Регистра ВЗК СПб
Principle of selection of information for inclusion in the IBD Registry Принцип отбора информации для включения в Регистр ВЗК	Cases of patient visits to medical institutions in St. Petersburg, selected according to ICD-10 codes corresponding to IBD variants (ulcerative colitis and Crohn's disease) Случаи обращений пациентов в лечебные учреждения Санкт-Петербурга, отобранные по кодам МКБ-10, соответствующим вариантам ВЗК (язвенный колит и болезнь Крона)	Cases of patients visits with an established diagnosis of IBD entered into the register form of the medical information system of the medical institution Случаи обращений пациентов с установленным диагнозом ВЗК, внесенные в регистровую форму медицинской информационной системы лечебного учреждения

Continuation of Table 2. Saint Petersburg IBD Registry modules
Продолжение таблицы 2. Модули Регистра ВЗК СПб

Source of information Источник информации	All medical institutions subordinate to the Health Committee of the Government of St. Petersburg Все лечебные учреждения, подведомственные Комитету по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга	Medical institutions in whose medical information system the IBD register form is integrated (in testing mode, the register form is integrated into the medical information system of the IBD city center of St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution «Elizavetinskaya Hospital») Лечебные учреждения, в медицинскую информационную систему которых интегрирована регистровая форма ВЗК (в режиме апробации регистровая форма интегрирована в медицинскую информационную систему городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»)
Scope of statistical information Объем статистических сведений	Information about patients with IBD in St. Petersburg as a whole Информация о пациентах с ВЗК в масштабах Санкт-Петербурга в целом	Information about patients with IBD who applied to a certain group of medical institutions with the highest number of patients with IBD, in whose medical information system the IBD registry form is integrated Информация о пациентах с ВЗК, обратившихся в определенную группу лечебных учреждений с наибольшей обращаемостью пациентов с ВЗК, в медицинскую информационную систему которых интегрирована регистровая форма ВЗК
Basic analytical information Основная аналитическая информация	Demographic data, number of patients and requests for medical care, burden on the healthcare system, mortality, etc. Демографические данные, количество пациентов и обращений за медицинской помощью, нагрузка на систему здравоохранения, летальность и др.	Detailed data regarding the characteristics of the course of IBD, life-threatening and non-life-threatening complications, surgical treatment, therapy used, demographic and anthropometric data Детализированные данные касательно особенностей течения ВЗК, жизнеугрожающих и нежизнеугрожающих осложнений, хирургического лечения, используемой терапии, демографические и антропометрические данные
Subject of study Предмет исследования	Epidemiological and demographic indicators, pathology structure Эпидемиологические и демографические показатели, структура патологии	Structure of the pathology, course of the disease, effectiveness and tolerability of therapy Структура патологии, течение заболевания, эффективность и переносимость терапии
Principle methodology for scientific analysis of register data Принципиальная методология научного анализа данных регистра	Cross-sectional (single-stage) studies and dynamic comparison of accumulated data for different calendar years (so-called panel studies) Поперечные (одномоментные) исследования и динамическое сравнение накопленных данных за разные календарные годы (т. н. панельные исследования)	Prospective cohort studies, with the greatest scientific and practical value being long-term observation of newly diagnosed cases of IBD Проспективные когортные исследования, при этом наибольшую научную и практическую ценность имеет многолетнее наблюдение впервые выявленных случаев ВЗК
Data analysis algorithm Алгоритм анализа данных	Calculation of frequencies/shares of studied indicators Расчет частот/долей изучаемых показателей	Automated assessment of programmed combinations of parameters characterizing the favorable and unfavorable course of the disease and the drug therapy used Автоматизированная оценка запрограммированных сочетаний параметров, характеризующих благоприятное и неблагоприятное течение заболевания и используемую медикаментозную терапию

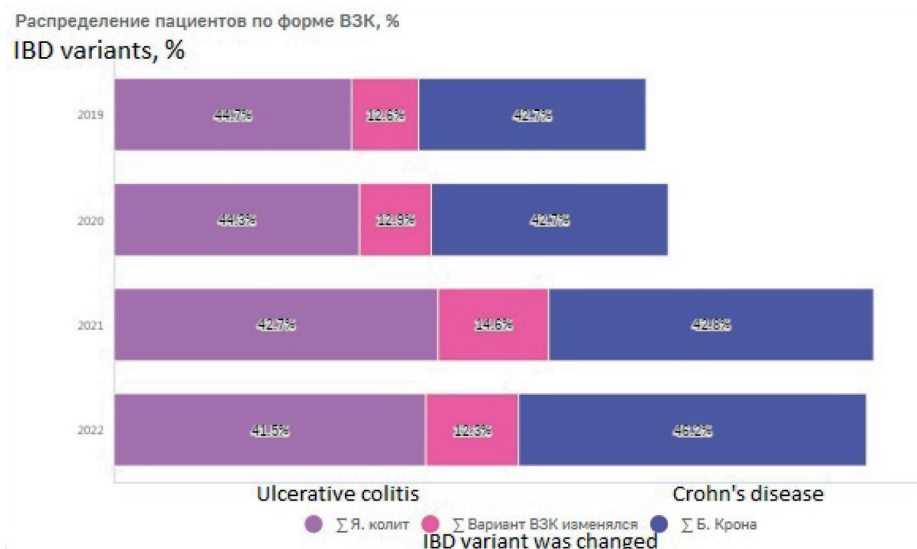


Figure 3. Structure of IBD types in Saint Petersburg in 2019–2022

Рисунок 3. Структура нозологических вариантов ВЗК в Санкт-Петербурге в 2019–2022 гг.

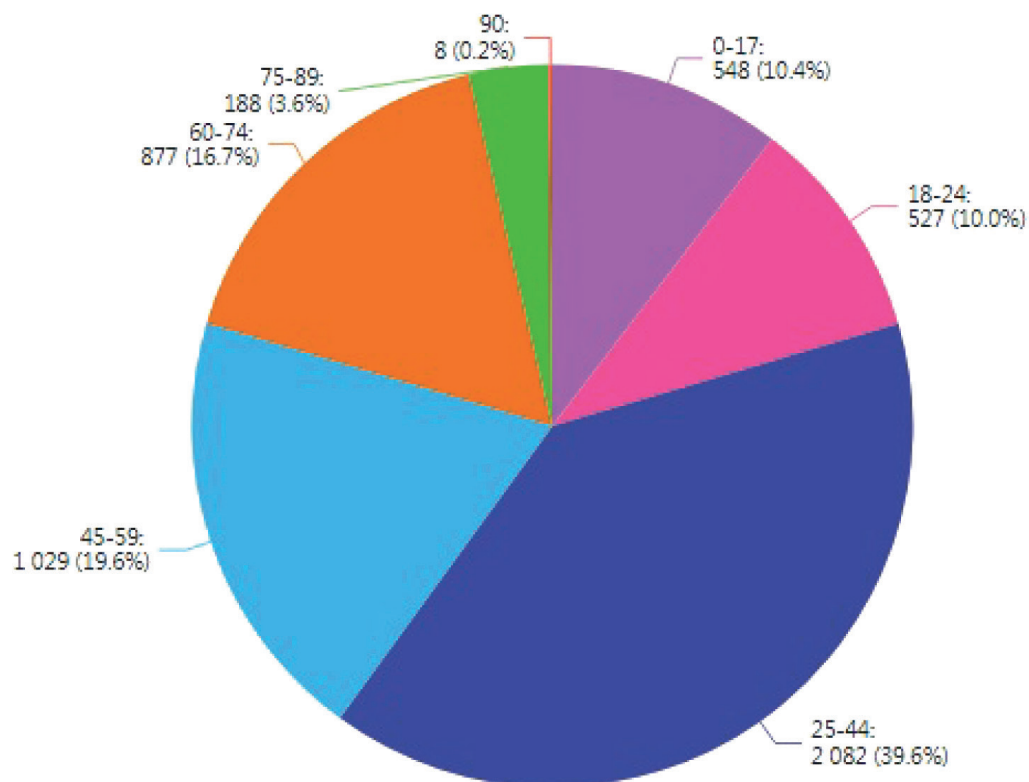


Figure 4. Age features of IBD patients in Saint Petersburg in 2022

Рисунок 4. Возрастная структура пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге в 2022 г.

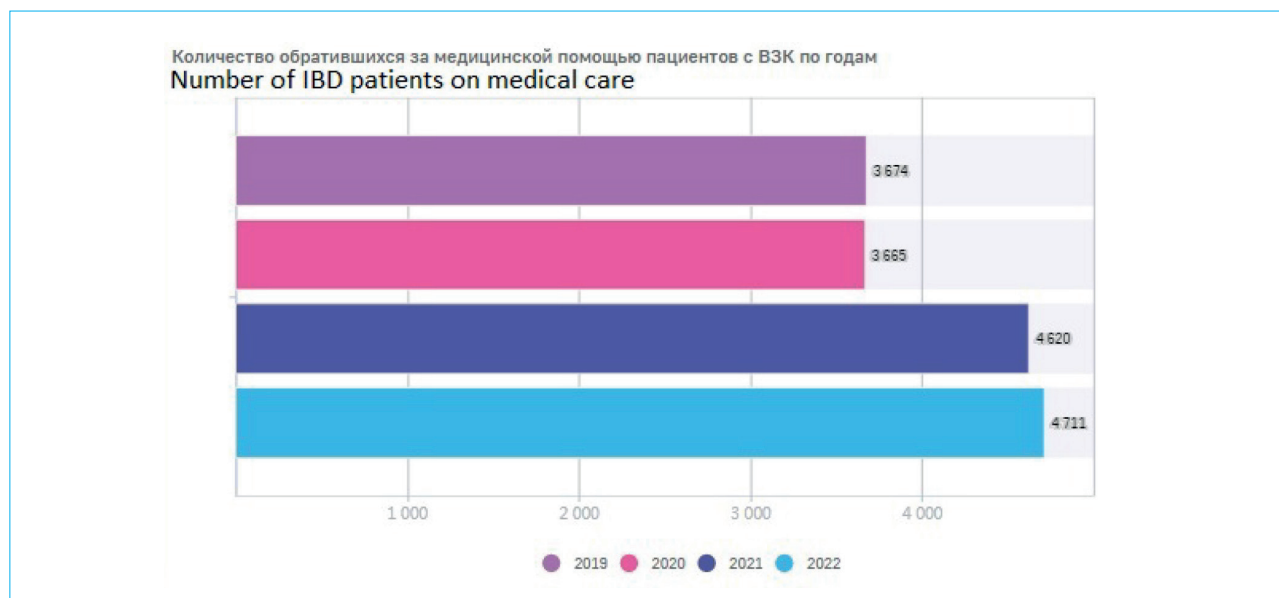


Figure 5. The number of patients with IBD who applied to medical institutions in Saint Petersburg in 2019–2022

Рисунок 5. Количество пациентов с ВЗК, обратившихся в лечебные учреждения Санкт-Петербурга за период 2019–2022 гг.

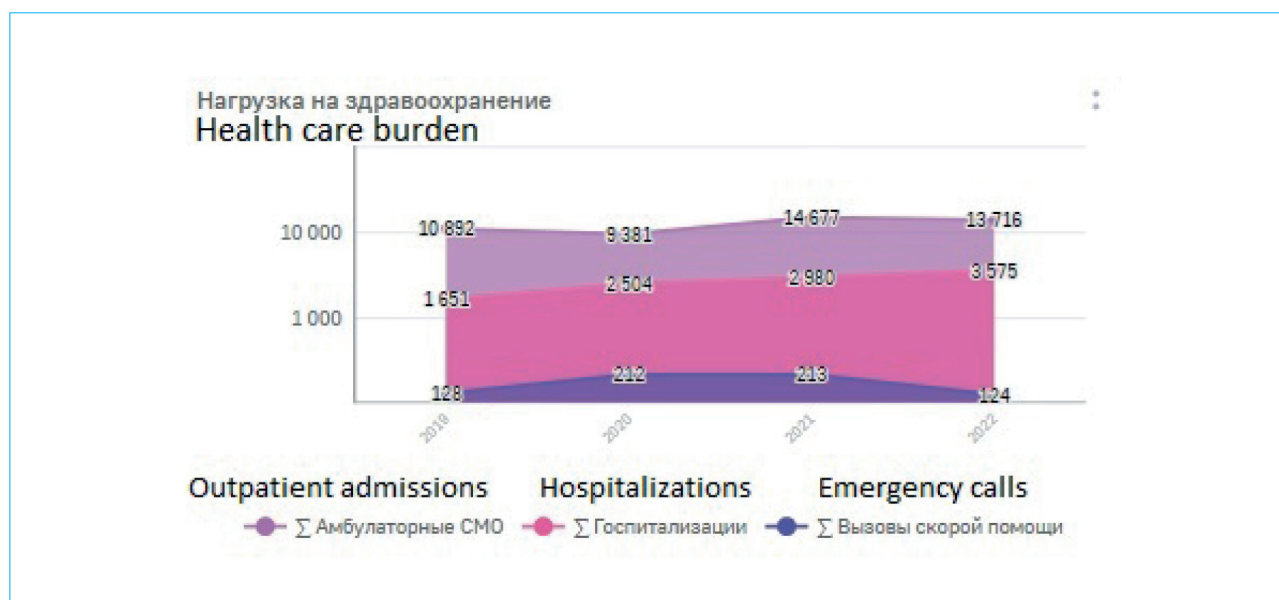


Figure 6. The number of visits of IBD patients to medical institutions of Saint Petersburg (outpatient visits, hospitalizations and calls to the ambulance)

Рисунок 6. Количество обращений пациентов с ВЗК в лечебные учреждения Санкт-Петербурга (амбулаторные обращения, госпитализации и вызовы бригады скорой помощи в связи с имеющимся заболеванием)

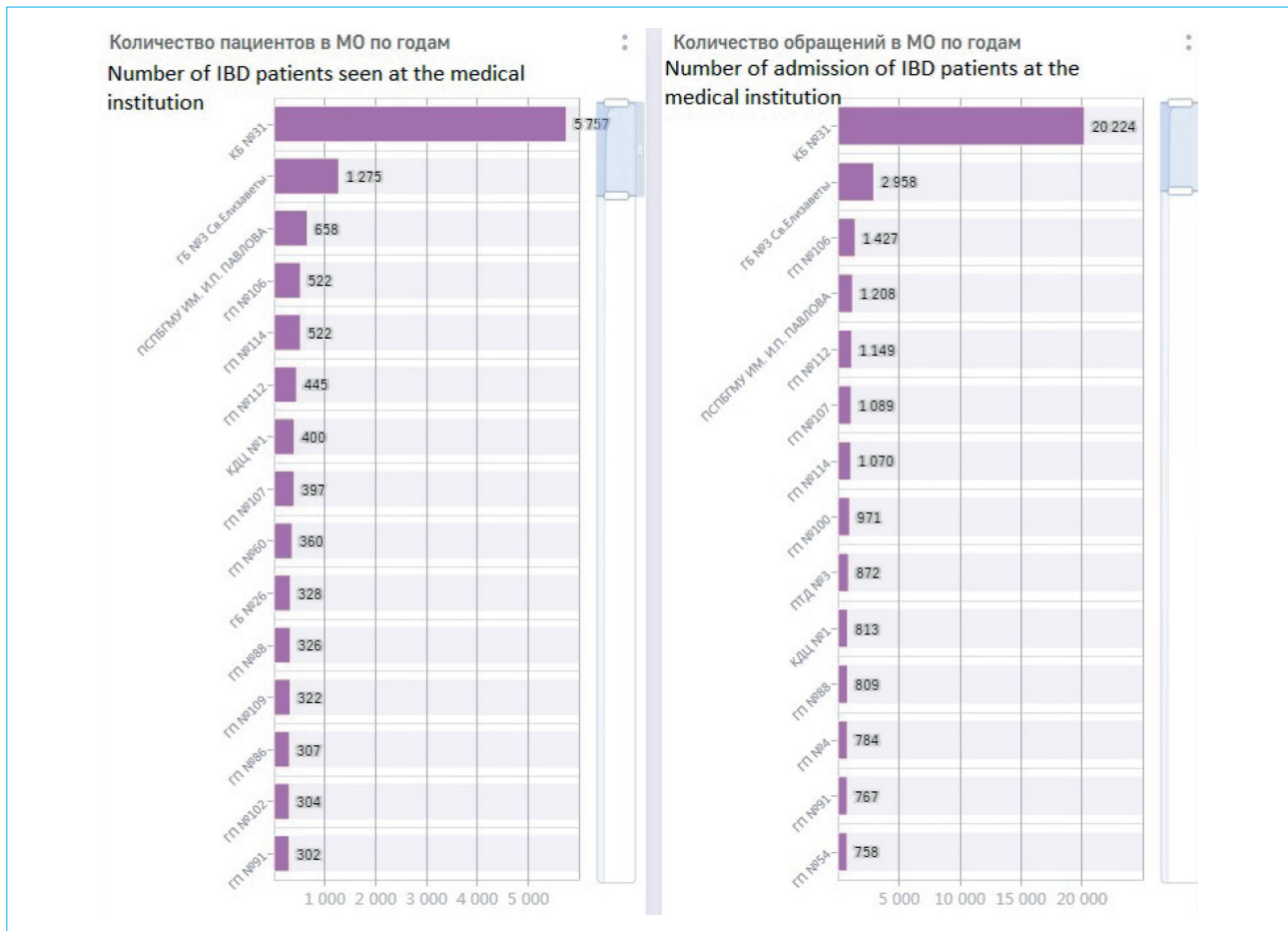


Figure 7. Ranking of medical institutions of Saint Petersburg by the number of appeals of IBD patients in 2019–2022

Рисунок 7. Ранжирование лечебных учреждений Санкт-Петербурга (медицинских организаций) по количеству обращений пациентов с ВЗК по поводу имеющегося заболевания за период 2019–2022 гг.

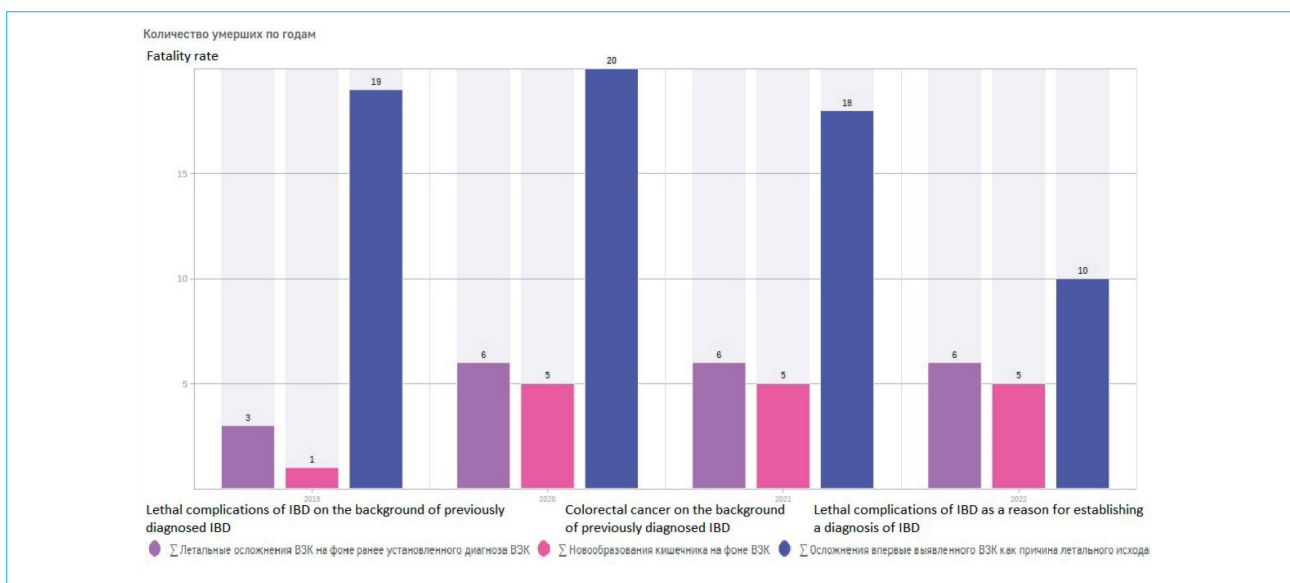


Figure 8. Mortality due to IBD in Saint Petersburg in 2019–2022

Рисунок 8. Летальность от ВЗК в Санкт-Петербурге за период 2019–2022 гг.

currently being programmed and customized. At this stage of the registry implementation, it allows to perform only a cross-sectional analysis, representing the structure of IBD types, demographic indicators, drug therapy, etc.

The main task of the Clinical Module will be follow-up monitoring of the disease course in patients included in the registry. Accordingly, programming and customization of the analytical tool will be carried out when a sufficient number of patient's visits to a medical institution over a two-year period has been accumulated.

It should be noted that the automated analysis of prospective data from the Clinical Module does not involve uploading complex multi-field tables with observations and their characteristics for further analysis "manually", as is done in the analysis of research data. The principle of prospective analysis will be to assign individual depersonalized observations to certain groups of clinical situations, the templates of which will be programmed into the analytical tool. In particular, the main "risk situations" of unfavorable disease course will be identified, as well as clinical situations in which the goals of therapy are achieved in the short and long term.

The following clinical cases recorded in the prospective data of the Clinical Module can serve as examples of "standardized patterns" of unfavorable course of the disease:

- during one year of follow-up there are several cases of referral to a medical institution with persistent exacerbation of the disease;
- during two or more years of observation, a continuous recurrent course of the disease is registered at the time of referral to a medical institution;
- the patient has a previously unavailable life-threatening complication registered at the time of treatment or in the past;
- the patient has a history of the first surgical treatment for a life-threatening complication.

In contrast, an example of a "standardized pattern" of a favorable course of the disease can be considered to be the remission status of the disease in consecutive cases of the patient's referral to a medical institution during a year of observation or more.

Saint Petersburg IBD Registry development and implementation planning

Thus, the development of the General Statistical Module has been completed and the testing of the Clinical Module has been completed too. The accumulation of prospective data in the Clinical Module continues, which will soon allow testing

and customization of the registry automated analytical tool.

The next stage of implementation of the Saint Petersburg IBD Registry is optimization of the case report form and its implementation to Medical Information Software of a number of medical institutions under the jurisdiction of the Healthcare Committee of the Saint Petersburg Government. In parallel with this process, analytical software algorithms will be developed to assess the course of the disease and efficacy of conventional therapy and biologics.

Thus, the functioning of the Saint Petersburg IBD Registry will allow to achieve following primary tasks in the region as a whole:

- Assessment of epidemiologic features of IBD in Saint Petersburg;
- Dynamic assessment of disease characteristics of IBD patients in Saint Petersburg;
- Assessment and planning of healthcare resources required to provide medical care to patients with IBD in Saint Petersburg;
- Improvement of approaches to therapy of IBD patients on the basis of prospective studies taking into account the specifics of the region.

Considering the goals of the registry, special attention should be paid to assessing the effectiveness and tolerability of biologics prescribed to patients in Saint Petersburg in real clinical practice, since patients in the vast majority of cases receive this expensive treatment free of charge within the framework of preferential drug coverage, which requires careful planning of personalized procurement of this class of drugs.

From this point of view, the Saint Petersburg IBD Registry will provide a unique opportunity for long-term follow-up of patients receiving biologics in real clinical practice. This task is simplified due to this kind of IBD therapy is carried out in two main IBD-specialized clinics in Saint Petersburg (City Clinical Hospital No. 31 and Elizavetinskaya Hospital).

Information about the effectiveness and "survival" of therapy with certain biological drugs is currently presented mainly in the results of randomized controlled clinical trials conducted at the stage of development of these drugs, or within the framework of patient registries existing in foreign countries, which have their own specific approaches to the use of genetically engineered biological therapy drugs in various clinical situations, which in organizational terms differ significantly from clinical practice in the Russian Federation.

It is obvious that information on biologics developed historically firstly is more complete and certain (e. g., for infliximab and other tumor necrosis factor alpha inhibitors), while for

Статус: РЕГИСТР ВЗК	Status: IBD Registry
Нозологическая форма воспалительного заболевания кишечника	▼ IBD type (ulcerative colitis / Crohn's disease)
Фаза течения заболевания	▼ Phase of disease course (flare / remission)
Клинический вариант течения заболевания	▼ Type of disease course
Локализация поражения желудочно-кишечного тракта	Gastrointestinal tract lesions
Тяжесть атаки	▼ Current attack severity
Имеющиеся внекишечные проявления воспалительного заболевания кишечника	▼ Extraintestinal manifestations
Выполнялась ли видеоилеоскопия в течение 1 месяца до обращения или в день обращения	▼ Whether a colonoscopy was performed within the last month
Год установления диагноза воспалительного заболевания кишечника	Year of the IBD diagnosing
Сведения об осложнениях ВЗК в настоящее время и в анамнезе	
<u>Информация об осложнениях воспалительного заболевания кишечника, ВЫЯВЛЕННЫХ НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ</u>	
Выявленное при обращении осложнении/осложнения	▼ Complications revealed at admission
Имеются ли на момент обращения жизнеугрожающие осложнения	▼ Presence of life-threatening complications at admission
<u>Информация об осложнениях воспалительного заболевания кишечника В АНАМНЕЗЕ</u>	
Осложнение/осложнения в анамнезе	▼ Complications in past
Имелись ли в анамнезе жизнеугрожающие осложнения течения ВЗК	▼ Life-threatening complications in past
Информация о медикаментозном лечении	
Группа препаратов базисной терапии воспалительного заболевания кишечника, которые пациент ПОЛУЧАЕТ НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ	▼ Drug therapy at the time of referral
Препарат генно-инженерной биологической терапии воспалительного заболевания кишечника, который пациент получает НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ	▼ Biologics at the time of referral
Группы препаратов базисной терапии воспалительного заболевания кишечника, которую пациент ПОЛУЧАЛ РАНЕЕ В АНАМНЕЗЕ	▼ Drug therapy in past
Полученные препараты генно-инженерной биологической терапии воспалительного заболевания кишечника В АНАМНЕЗЕ	▼ Biologics in past
Информация о наличии гормональной зависимости и/или гормональной резистентности в анамнезе или в настоящее время	▼ Steroid resistancy or dependency
Информация о переносимости терапии глюкокортикоидами	▼ Steroid therapy tolerance
Информация об эффективности терапии иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) в анамнезе или в настоящее время	▼ Immunosuppressors efficacy
Информация о переносимости терапии иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат)	▼ Immunosuppressor tolerance
Информация об эффективности генно-инженерной биологической терапии в анамнезе или в настоящее время	▼ Biologics efficacy
Информация о переносимости генно-инженерной биологической терапии	▼ Biologics tolerance
Сведения о хирургическом лечении воспалительного заболевания кишечника (операции на пищеварительном тракте) В АНАМНЕЗЕ	▼ Surgery in past
Проводились ли в анамнезе оперативные вмешательства ПО ПОВОДУ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ течения воспалительного заболевания кишечника	▼ Surgery for life-threatening complications in past
Сопутствующие заболевания	▼ Concomitant diseases
При завершении случая обслуживания	
Назначенная по результатам данного обращения терапия воспалительного заболевания кишечника	▼ Prescribed drugs
Назначенная/продолженная по результатам данного обращения генно-инженерная биологическая терапия воспалительного заболевания кишечника	▼ Prescribed biologics

Figure 9. Registry form integrated into the patient's status in the medical information system of Saint Petersburg State Budgetary Institution "Elizavetinskaya Hospital"

Рисунок 9. Регистровая форма, интегрированная в статус пациента в медицинской информационной системе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

Table 3. The structure of patient visits to the city IBD center of St. Petersburg State Budgetary Healthcare Institution “Elizavetinskaya Hospital”, data on which are included in the clinical module of Saint Petersburg IBD Registry

Таблица 3. Структура обращений пациентов в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», данные о которых внесены в клинический модуль Регистра ВЗК СПб

Variant of a referral to a medical institution Вариант обращения в лечебное учреждение	Variant of medical care Вариант оказания медицинской помощи	IBD variant Вариант ВЗК	Number of patients Количество пациентов	Number of referrals Количество обращений
Outpatient appointment in the IBD office Амбулаторный прием в кабинете ВЗК	Outpatient treatment Амбулаторное лечение	Crohn's disease Болезнь Крона	201	233
		Ulcerative colitis Язвенный колит	211	230
Hospital treatment Стационарное лечение	24-hour hospital Круглосуточный стационар	Crohn's disease Болезнь Крона	70	105
		Ulcerative colitis Язвенный колит	43	52
	Day hospital Дневной стационар	Crohn's disease Болезнь Крона	36	36
		Ulcerative colitis Язвенный колит	37	38
Total / Всего			598	694

other promising drugs registered in recent years (e. g., ustekinumab) data continue to accumulate in the framework of global and Russian clinical practice, including the successful clinical use in the specialized IBD clinics in Saint Petersburg in the treatment of IBD patients, including those who have been treated with ustekinumab.

The Saint Petersburg IBD Registry will make it possible to conduct a prospective analytical study in the Russian patient population under the conditions of regional peculiarities of the healthcare system functioning and free provision of patients with the required biologics within the framework of the “STEP-UP” approach [18]. Results of prospective observation will be of significant scientific and practical value, as they will first of all allow to clarify the indications for the early administration of biologics, to predict the possibility of replacing biologics in case of their ineffectiveness or intolerance, to generalize clinical experience to improve the IBD therapy.

The second important component of the Saint Petersburg IBD Registry will be the assessment of the complicated course of IBD features and the factors that led to the development of life-threatening complications. Prevention of complications, including life-threatening complications, is one of the goals of long-term therapy of IBD. It should be

noted that in order to solve this problem, a retrospective study was conducted in Saint Petersburg to predict the complicated course of IBD, as a result of which two software programs were developed on the basis of neural networks. The purpose of these software programs is to predict the development of life-threatening complications of ulcerative colitis and Crohn's disease, as well as to predict the need for urgent surgical intervention for life-threatening complications [21, 22].

Thus, the key methodological advantages of the Saint Petersburg IBD Registry include the following:

1. possibility to conduct multi-year continuous follow-up observation of the IBD population in Saint Petersburg;
2. possibility to conduct annual cross-sectional studies of the IBD population in Saint Petersburg;
3. protection of patient information within the framework of personal data protection protocols of Medical Information Software.

Despite its advantages, the Saint Petersburg IBD Registry also has a number of potential limitations which will be overcome as prospective data are accumulated (Table 4).

Conclusion

Thus, the Saint Petersburg IBD Registry, combining the General Statistical Module and Clinical Modules, on the one hand allows to assess epidemiological and demographic indicators of IBD patients in Saint Petersburg and analyze their routing and burden on the healthcare. On the other hand, it is an effective tool for clinical evaluation of the IBD course.

Taking into account the integration into the state information system of healthcare, the

period of functioning of the Saint Petersburg IBD Registry in the long-term perspective is potentially unlimited, which will allow to solve not only the primary organizational tasks of optimizing patient routing and planning of healthcare resources in Saint Petersburg, but also to obtain in the future a sufficiently complete view of the disease structure, clinical course and therapy of IBD in the region, which will allow to optimize approaches to the IBD medical care in the future.

Table 4. Potential limitations of the Saint Petersburg IBD Registry and ways to overcome them
Таблица 4. Потенциальные ограничения Регистра ВЗК СПб и пути их преодоления

Possible limitation Потенциальные ограничения	Details Детализация	Solutions Пути решения
Coverage of part of the regional patient population by the clinical module of the St. Petersburg IBD Registry Охват клиническим модулем Регистра ВЗК СПб части популяции пациентов региона	IBD-specific information will be recorded in the registry only for those patients who applied to those medical institutions that have implemented the registry form. Специфичная для ВЗК информация будет зафиксирована в регистре только для тех пациентов, которые обратились в те лечебные учреждения, в которых внедрена регистровая форма.	Expanding the list of treatment and preventive institutions that record clinical module indicators. In clinical practice, patients with IBD are usually observed in the same medical institution (city IBD center, district clinic, etc.), which reduces the likelihood of the patient disappearing from prospective observation in a particular institution. Расширение перечня лечебно-профилактических учреждений, регистрирующих показатели клинического модуля. В клинической практике пациенты с ВЗК, как правило, наблюдаются в одном и том же лечебном учреждении (городском центре ВЗК, районной поликлинике и т. п.), что уменьшает вероятность исчезновения пациента из проспективного наблюдения в определенном учреждении.
When assessing the pattern of IBD within a population, the results will be biased towards a more severe course При оценке структуры течения ВЗК в рамках популяции результаты будут смещены в сторону более тяжелого течения	Key medical institutions treating patients with IBD within the city health care system tend to admit patients with a more complex course of the disease. В ключевые медицинские учреждения, занимающиеся лечением пациентов с ВЗК в рамках городского здравоохранения, как правило, направляются пациенты с более сложным течением заболевания.	Identification, as part of a prospective observation, of a cohort of patients with the onset of the disease, first recorded in the St. Petersburg IBD Registry Выделение в рамках проспективного наблюдения когорты пациентов с дебютом заболевания, впервые зафиксированном в Регистре ВЗК СПб

Continuation of Table 4. Potential limitations of the Saint Petersburg IBD Registry and ways to overcome them

Продолжение таблицы 4. Потенциальные ограничения Регистра ВЗК СПб и пути их преодоления

In the case of a favorable course of IBD, patients may not go to medical institutions В случае благоприятного течения ВЗК пациенты могут не обращаться в лечебные учреждения	In the case of a favorable and rarely recurrent course of IBD, patients may visit medical institutions less frequently than annually, which will not allow assessing patient data in the reporting year as part of a cross-sectional study. В случае благоприятного и редко рецидивирующего течения ВЗК пациенты могут обращаться в лечебные учреждения реже, чем ежегодно, что не позволит оценить данные о пациенте в отчетном году в рамках «срезового» поперечного исследования.	Extending the length of time included in the analysis: assessing 2-, 3-, and 5-year patient follow-up data. Information campaign among gastroenterologists about the need for systematic examination of patients with IBD for preventive purposes (including as part of measures to prevent the development of colorectal cancer). Расширение продолжительности временного периода, включенного в анализ: оценка данных за 2-, 3- и 5-летний период наблюдения пациентов. Информационная кампания среди гастроэнтерологов о необходимости систематического обследования пациентов с ВЗК с профилактической целью (в т. ч. в рамках мероприятий профилактики развития колоректального рака).
Difficulties in data selection in annual cross-sectional studies Сложности отбора данных в рамках ежегодных «срезовых» поперечных исследований	In the case of a favorable and rarely recurrent course of IBD, patients may visit medical institutions less frequently than annually. If a patient contacts several times during a calendar year, the cross-sectional study should include data from only one visit to a medical institution. В случае благоприятного и редко рецидивирующего течения ВЗК пациенты могут обращаться в лечебные учреждения реже, чем ежегодно. В случае обращения пациента несколько раз в течение календарного года в «срезовое» исследование должны включаться данные только одного обращения в медицинское учреждение.	Extending the length of time included in the analysis: assessing 2-, 3-, and 5-year patient follow-up data. In case of multiple visits during a calendar year, the analysis will include data from the patient's last visit to a medical institution. Расширение продолжительности временного периода, включенного в анализ: оценка данных за 2-, 3- и 5-летний период наблюдения пациентов. В случае многократного обращения в течение календарного года в анализ будут включены данные последнего обращения пациента в лечебное учреждение.

References / Литература

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона у взрослых (проект). *Колопроктология*. 2020;19(2):8–38. [Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Abdulganieva D.I., Abdulhakov R.A., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of Crohn's disease in adults (project). *Koloproktologia*. 2020;19(2):8–38. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2020-19-2-8-38
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2019;18(4):7–36. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Achkasov S.I., et al. Draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36
- Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению язвенного колита. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(1):58–70. [Shchukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(1):58–70. (In Russ.)].
- Щукина О.Б., Иванов С.В., Шотик А.В. Практические рекомендации для терапевтов по диагностике и лечению болезни Крона. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(1):71–85. [Shchukina O.B., Ivanov S.V., Shotik A.V. Practical recommendations for therapists on the diagnosis and treatment of Crohn's disease. *University Therapeutic Journal*. 2021;3(1):71–85. (In Russ.)].
- Brooke E.M. The current and future use of registers in health information systems. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1974.
- Bernstein C.N. Large registry epidemiology in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(11):1941–9. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001279
- Осипенко М.Ф., Валуysких Е.Ю., Светлова И.О., Кулыгина Ю.А., Скалинская М.И., Бикбулатова Е.А. и др. Значение регистра воспалительных заболеваний кишечника для оценки качества лечебно-диагностических мероприятий. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;9:42–7. [Osipenko M.F., Valuysskikh E.Yu., Svetlova I.O., Kulygina Yu.A., Kalinskaya M.I., Bikbulatova E.A., et al. The importance of the register of inflammatory bowel diseases for assessing the quality of therapeutic and diagnostic measures. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;9:42–7. (In Russ.)].
- Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сорокочиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2011;4(4):3–7. [Yagudina R.I., Litvinenko M.M., Sorokochikov I.V. Patient registers: Structure, functions, possibilities of use. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2011;4(4):3–7. (In Russ.)].
- Long M.D., Kappelman M.D., Martin C.F., Lewis J.D., Mayer L., Kinner P.M. et al. Development of an internet-based cohort of patients with inflammatory bowel diseases (CCFA Partners): Methodology and initial results. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(11):2099–106. DOI: 10.1002/ibd.22895
- Ekbom A., Helmick C., Zack M., Adami H.O. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228–33. DOI: 10.1056/NEJM199011013231802
- Andersen N.N., Pasternak B., Friis-Møller N., Andersen M., Jess T. Association between tumour necrosis factor- α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study. *BMJ*. 2015;350:h2809. DOI: 10.1136/bmj.h2809
- Sperger J., Shah K.S., Lu M., Zhang X., Ungaro R.C., Brenner E.J., et al. Development and validation of multi-variable prediction models for adverse COVID-19 outcomes in patients with IBD. *BMJ Open*. 2021;11(11):e049740. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-049740
- Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Валуysких Е.Ю. и др. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(5):445–63. [Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Valuysskikh E.Yu., et al. Social-demographic characteristics, current features and treatment options for inflammatory bowel diseases in Russia. The results of two multicenter studies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(5):445–63. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2018-46-5-445-463
- Губонина И.В., Гриневич В.Б., Ткаченко Е.И., Волга Н.Б., Шарап О.С., Полуэктов М.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных Северо-Западного региона по данным восьмилетнего наблюдения. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;12(172):24–33. [Gubonina I.V., Grinevich V.B., Tkachenko E.I., Volga N.B., Sharap O.S., Poluektov M.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics and outcomes of inflammatory bowel diseases in a cohort of patients in the North-West region according to eight-year observation. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;12(172):24–33. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-24-33
- Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Сказываева Е.В. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки. *Колопроктология*. 2022;21(1):37–49. [Bakulin I.G., Kalinskaya M.I., Tellaeva E.V. North-Western register of patients with inflammatory bowel diseases: Achievements and lessons. *Koloproktologia*. 2022;21(1):37–49. (In Russ.)]. DOI: 10.33878/2073-7556-2022-21-1-37-49
- Бакулин И.Г., Жигалова Т.Н., Латария Э.Л., Сказываева Е.В., Скалинская М.И., Ситкин С.И. и др. Опыт внедрения федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге. *Фарматека*. 2017;S5:56–9. [Bakulin I.G., Zhigalova T.N., Lataria E.L., Tellaeva E.V., Kalinskaya M.I., Sitkin S.I., et al. Experience in the implementation of the federal register of patients with inflammatory bowel diseases in St. Petersburg. *Farmateca*. 2017;S5:56–9. (In Russ.)].
- Успенский Ю.П., Иванов С.В. Популяционные регистры как инструмент для практического здравоохранения и науки. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(1):76–7. [Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V. Population registers as a tool for practical health care and science. *University Therapeutic Journal*. 2020;2(1):76–7. (In Russ.)].
- Успенский Ю.П., Шабров А.В., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Шотик А.В. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;2:64–76. [Uspenskiy Y.P., Shabrov A.V., Ivanov S.V., Fominykh Y.A., Shotik A.V. Basic therapy of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg: Results of a multicenter study. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;2:64–76. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-198-2-64-76
- Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Галагудза М.М. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования. *Эксперимен-*

- тальная и клиническая гастроэнтерология. 2021;1(6): 29–39. [Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominikh Yu.A., Galagudza M.M. Features of inflammatory bowel diseases in St. Petersburg and peculiarities of basic therapy in the regional healthcare system: Cross-sectional study results. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;1(6): 29–39. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-29-39
20. Зарубина Т.В. Актуальные вопросы внедрения информационных технологий в здравоохранении. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;3:20–5. [Zarubina T.V. Issues of information technologies implementation in health service. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;3:20–5. (In Russ.)].
21. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Гржибовский А.М. Прогноз ВЗК — риск жизнеугрожающих осложнений. Свидетельство о регистрации программы

- для ЭВМ 2023613644, 17.02.2023. Заявка № 2022683673 от 02.12.2022. [Uspenskiy Y.P., Ivanov S.V., Fominikh Y.A., Grjibovski A.M. Prognosis of IBD — the risk of life-threatening complications. Certificate of registration of the computer program 2023613644, 17.02.2023. Application No. 2022683673 dated 02.12.2022. (In Russ.)].
22. Успенский Ю.П., Иванов С.В., Фоминых Ю.А., Гржибовский А.М. Прогноз ВЗК — риск urgentных хирургических осложнений. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022684897, 19.12.2022. Заявка № 2022683638 от 02.12.2022. [Uspenskiy Y.P., Ivanov — the risk of urgent surgical complications. Certificate of registration of the computer program 2022684897, 19.12.2022. Application No. 2022683638 dated 02.12.2022 (In Russ.)].

Information about the authors

Yury P. Uspenskiy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

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

Andrei M. Sarana — Cand. Sci. (Med.), First Deputy Chairman, Healthcare Committee of the Government of Saint Petersburg.

191023, Saint Petersburg, Malaya Sadovaya str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

Lyudmila N. Melentyeva — Head of the Department for the Organization of Inpatient Medical Care for the Adult Population, Healthcare Committee of the Government of Saint Petersburg.

191023, Saint Petersburg, Malaya Sadovaya str., 1.

Arkady V. Yazenok — Dr. Sci. (Med.), Director, Medical Center of Information and Analysis.

198095, Saint Petersburg, Shkapina str., 30.

Sergey V. Petrov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Elizavetinskaya Hospital.

Contact information: petrovsv@eliz-spb.ru;
195257, Saint Petersburg, Vavilovikh str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5770>

Yulia A. Fominikh — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: jaf@mail.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Сведения об авторах

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Сарана Андрей Михайлович — кандидат медицинских наук, первый заместитель председателя Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3198-8990>

Мелентьева Людмила Николаевна — начальник отдела по организации стационарной медицинской помощи взрослому населению Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга.

191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., 1.

Язенок Аркадий Витальевич — доктор медицинских наук, директор СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».

198095, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30.

Петров Сергей Викторович — доктор медицинских наук, профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Контактная информация: petrovsv@eliz-spb.ru;
195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4398-5770>

Фоминых Юлия Александровна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: jaf@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Sergei V. Ivanov* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: ivanov.sv@mail.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Angelika V. Shotik — Head of Gastroenterology Department, Elizavetinskaya Hospital; Teaching Assistant of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: shotik12@mail.ru;
195257, Saint Petersburg, Vavilovskaya str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0335-6825>

Anastasia M. Segal — Head of the Outpatient Department for Patients with Inflammatory Bowel Diseases, Saint Petersburg City Clinical Hospital No. 31; Teaching Assistant of the Department of Faculty Therapy named after professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: segalam@mail.ru;
197110, Saint Petersburg, Dynamo ave., 3.

Tamara V. Gorbacheva — Engineer-Analyst, Medical Center of Information and Analysis.
Contact information: GorbachevaT@spbmiac.ru;
198095, Saint Petersburg, Shkapina str., 30.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1683-9313>

Svetlana D. Plotnikova — Cand. Sci. (Biol.), Leading Engineer of the Department of Quality Control and Data Analysis, Medical Center of Information and Analysis.
Contact information: plotnikovas@spbmiac.ru;
198095, Saint Petersburg, Shkapina str., 30.

Konstantin V. Dronov — Cand. Sci. (Med.), Deputy Director, Medical Center of Information and Analysis.
198095, Saint Petersburg, Shkapina street, 30.

Иванов Сергей Витальевич* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivanov.sv@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0254-3941>

Шотик Анжелика Витольдовна — заведующая гастроэнтерологическим отделением СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»; ассистент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shotik12@mail.ru;
195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0335-6825>

Сегаль Анастасия Михайловна — заведующая поликлиническим отделением для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31»; ассистент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: segalam@mail.ru;
197110, г. Санкт-Петербург, просп. Динамо, 3.

Горбачева Тамара Владимировна — инженер-аналитик СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».
Контактная информация: GorbachevaT@spbmiac.ru;
198095, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1683-9313>

Плотникова Светлана Дмитриевна — кандидат биологических наук, ведущий инженер отдела контроля качества и анализа данных СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».
Контактная информация: plotnikovas@spbmiac.ru;
198095, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30.

Дронов Константин Викторович — кандидат медицинских наук, заместитель директора СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр».
198095, г. Санкт-Петербург, ул. Шкапина, 30.

Submitted: 17.04.2023 Accepted: 03.06.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 17.04.2023 Принята: 03.06.2023 Опубликовано: 30.08.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Двухэтапное лечение тонкокишечных свищей

В.Ю. Стручков^{1,*}, С.В. Берелавичус², Е.А. Ахтанин¹, Д.С. Горин¹, А.И. Бурмистров¹,
М.В. Двухжилов¹, А.А. Гоев¹, П.В. Марков¹, А.Г. Кригер^{3,4}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Многопрофильный медицинский центр Центрального Банка РФ, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: определение оптимальной тактики лечения больных тонкокишечными свищами (ТКС).

Материалы и методы. Проведено двухэтапное лечение 88 больным тонкокишечными свищами: первый этап — консервативная поликомпонентная терапия; второй этап — реконструктивное хирургическое вмешательство. Сформированные тонкокишечные свищи были у 61 пациента, несформированные — у 26, комбинированный свищ (сформированный и несформированный) — у 1 больного.

Результаты. Всем 88 пациентам после проведения консервативного этапа лечения были выполнены реконструктивные хирургические вмешательства. Резекция кишки со свищом с формированием межкишечного анастомоза выполнена 72 (81,8 %) больным; краевая резекция кишки, несущей свищ, с последующим ушиванием дефекта — 7 (8,0 %); резекция кишки со свищами в комбинации с иссечением и ушиванием свища — 5 (5,7 %); операция, направленная на отключение свища из пассажа кишечного содержимого — 3 (3,4 %); резекция участка кишки со свищом в комбинации с отключением свища — 1 (1,1 %) пациенту. Послеоперационные осложнения у пациентов с несформированными тонкокишечными свищами возникли у 13 человек, в группе со сформированными ТКС — у 25 пациентов. Трое (3,4 %) больных ТКС умерли от осложнений, не связанных с основным заболеванием и выполненными оперативными вмешательствами.

Выводы. Двухэтапное лечение, включающее в себя поликомпонентную терапию и реконструктивное хирургическое вмешательство, позволило снизить показатели летальности до 3,4 %, что доказывает эффективность данного метода.

Ключевые слова: кишечный свищ, тонкокишечный свищ, двухэтапное лечение, нутритивная поддержка, нутритивная недостаточность, хирургическое лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Стручков В.Ю., Берелавичус С.В., Ахтанин Е.А., Горин Д.С., Бурмистров А.И., Двухжилов М.В., Гоев А.А., Марков П.В., Кригер А.Г. Двухэтапное лечение тонкокишечных свищей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):58–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-58-69>

Two-Stage Treatment of Enterocutaneous Fistulas

Vladimir Yu. Struchkov^{1,*}, Stanislav V. Berelavichus², Evgeniy A. Ahtanin¹, David S. Gorin¹, Alexander I. Burmistrov¹,
Mikhail V. Dvukhzhilov¹, Alexander A. Goev¹, Pavel V. Markov¹, Andrey G. Kriger^{3,4}

¹ National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation

² Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Aim: to determine the most efficient treatment of enterocutaneous fistulas.

Materials and methods. Eighty-eight patients with intestinal fistulas underwent a two-stage treatment, including: the first stage — multicomponent therapy, the second stage — reconstructive surgery. Enterocutaneous fistulas were diagnosed in 61 patients, enteroatmospheric fistulas — in 26 patients, and combined fistula (enterocutaneous and enteroatmospheric) — in 1 patient.

Results. All 88 patients underwent reconstructive surgery after the multicomponent therapy. Resection of the intestine with a fistula with the formation of an entero-entero anastomosis was performed in 72 (81.8 %) patients; marginal resection of the intestine with a fistula, followed by suturing of the defect — in 7 (8.0 %); resection of the

intestine with fistulas in combination with excision and suturing of the fistula — in 5 (5.7 %); an operation aimed at disabling the fistula from the passage of intestinal contents — in 3 (3.4 %); resection of the intestine with a fistula in combination with fistula exclusion — in 1 (1.1 %) patient. Postoperative complications in the group of patients with enteroatmospheric fistulas occurred in 13 cases, in the group with enterocutaneous fistulas — in 25 patients. Three (3.4 %) patients with enterocutaneous fistulas died from complications unrelated to the underlying disease and surgical interventions.

Conclusion. Two-stage treatment including multicomponent therapy (nutritional support, infection generalization control, local wound treatment) and reconstructive surgery allowed to reduce mortality rates to 3.4 %, which proves the effectiveness of this method.

Keywords: enterocutaneous fistula, enteroatmospheric fistula, two-stage treatment, nutritional support, nutritional deficiency, surgical treatment

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Struchkov V.Yu., Berelavichus S.V., Ahtanin E.A., Gorin D.S., Burmistrov A.I., Dvukhzhilov M.V., Goev A.A., Markov P.V., Kriger A.G. Two-Stage Treatment of Enterocutaneous Fistulas. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):58–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-58-69>

Введение

Кишечный свищ (КС) — это соустье между просветом кишки и внешней средой или соседними тканями и органами [1]. КС имеет канал различной длины и ширины, открывающийся на кожу, в рану брюшной стенки, трубчатый орган или заканчивающийся слепо в мягких тканях. Как правило, КС возникает в раннем послеоперационном периоде и является грозным осложнением, которое становится серьезной проблемой для больного и врача.

Стремительное развитие хирургии за последние два десятилетия способствовало увеличению частоты возникновения тонкокишечных свищей. Это связано с ростом числа операций на органах брюшной полости и малого таза [2, 3].

Лечение больных КС связано с частым развитием угрожающих жизни осложнений, таких как сепсис и септический шок, синдром энтеральной недостаточности, тяжелые водно-электролитные нарушения, что обуславливает высокие показатели смертности как по данным отечественных авторов (35–75 %), так и в публикациях зарубежных коллег [2–6]. Этот вопрос особенно актуален при наличии несформированных тонкокишечных свищей (ТКС), а также при высоких ТКС с потерями кишечного содержимого больше 500 мл в сутки. При отсутствии адекватной консервативной терапии быстро развиваются истощение и иммунологические нарушения, что в дальнейшем способствует прогрессированию сепсиса и развитию полиорганной недостаточности [7, 8]. Хирургическое вмешательство, выполненное в этот период, без соответствующей подготовки не только не улучшает состояние пациента, но может стать фатальным и привести к резкому ухудшению состояния и смерти больного.

В современной литературе отсутствует единая концепция периоперационного ведения пациентов с ТКС, основанная на патофизиологических

процессах заболевания. Отсутствует детальное описание хирургических приемов и тактических решений во время выполнения хирургических вмешательств.

В данной статье описан разработанный метод двухэтапного лечения больных тонкокишечными свищами.

Материалы и методы

За период с 2008 по 2020 г. в отделении абдоминальной хирургии НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского находились на лечении 88 больных ТКС, которые были направлены из различных регионов России. Мужчин было 50 (56,8 %), женщин — 38 (43,2 %). Возраст больных колебался от 18 до 84 лет (медиана — 51 год). До госпитализации в Центр пациенты перенесли от 1 до 14 операций на органах брюшной полости (среднее количество операций — 3,7).

У всех больных были ТКС, из них смешанные (тонко- и толстокишечные) свищи диагностированы у 6 (6,8 %) пациентов. Операции, после которых возникли свищи, представлены в таблице 1.

В 70 (79,5 %) наблюдениях имелся единичный свищ, у 6 (6,9 %) — два, и у 12 (13,6 %) были выявлены множественные свищи (3 и более кишечных фистул).

Сформированные ТКС были выявлены у 61 (69,3 %) пациента, несформированные — у 26 (29,6 %), комбинированный свищ (сформированный и несформированный) — у 1 (1,1 %) больного. Среди пациентов со сформированными ТКС у 25 (28,4 %) были полные свищи, у 34 (38,6 %) — неполные и у 2 (2,3 %) — комбинированные. У пациентов с несформированными ТКС полные свищи выявлены у 11 (12,5 %), неполные — у 14 (15,9 %).

В удовлетворительном состоянии поступили 46 (52,3 %) пациентов, в состоянии средней тяжести — 16 (18,2 %), в тяжелом — 18 (20,5 %) и в крайне тяжелом состоянии — 8 (9,0 %). В крайне тяжелом

Таблица 1. Операции, после которых возникли тонкокишечные свищи
Table 1. Operations that resulted in ECFs

Вид оперативного вмешательства Type of surgical intervention	Кол-во больных, n (%) Number of patients, n (%)
Операция по поводу спаечной кишечной непроходимости Surgery for adhesive intestinal obstruction	23 (26,4 %)
Операции на толстой кишке Colon surgery	20 (22,7 %)
Аппендэктомия Appendectomy	9 (10,1 %)
Операции по поводу травмы живота Surgery for abdominal trauma	8 (9,1 %)
Грыжесечения Hernia repairs	8 (9,1 %)
Гинекологические операции Gynecological surgeries	6 (6,8 %)
Некрсеквестрэктомии Sequestrectomy	3 (3,4 %)
Операции на брюшном отделе аорты и на ее ветвях Operations on abdominal aort	1 (1,1 %)
Операции урологического профиля Urology surgery	1 (1,1 %)
Холецистэктомия + холедохолитотомия Cholecystectomy + choledocholithotomy	1 (1,1 %)
Прочие операции (вскрытие абсцессов, бариатрическая хирургия и т. д.) Other surgeries (drain of abscess, bariatric surgery, etc.)	5 (5,7 %)
Без операции Without surgery	3 (3,4 %)
Всего Total	88 (100 %)

и тяжелом состоянии были пациенты с несформированными и с высокими сформированными ТКС.

Осложнения ТКС были у 64 (72,7 %) больных. У 4 (4,5 %) пациентов отмечено возникновение сепсиса. В 3 (3,4 %) наблюдениях ТКС осложнились развитием распространенного перитонита, что потребовало экстренного оперативного вмешательства. У 14 (15,9 %) больных диагностированы абсцессы и флегмоны передней брюшной стенки. Пятьдесят восемь (65,9 %) пациентов отмечали явления дерматита вокруг свища.

Потери кишечного содержимого за сутки колебались от 20 до 5000 мл (средний объем — 831,8 мл). Следует отметить, что у 53 (60,3 %) пациентов потери были свыше 500 мл в сутки.

Все больные были стратифицированы по анестезиологическому риску ASA: 55 (62,5 %) пациентов — со второй категорией, 23 (26,1 %) — с третьей и 10 (11,4 %) — с четвертой.

Пациентам проводили обследование по стандартному протоколу, включающему: клинические анализы крови, мочи; биохимический анализ крови с оценкой белкового статуса; коагулограмму; бактериологические исследования крови, мочи, мокроты и отделяемого из раны на стерильность с определением антибиотикорезистентности, электрофизиологические (электрокардиография), лучевые (рентгеноскопия; мультиспиральная компьютерная томография органов грудной и брюшной

полости) и другие инструментальные методы исследования (эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование брюшной полости и забрюшинного пространства).

Важную роль в определении плана двухэтапного лечения составляли лучевые методы обследования, включающие в себя рентгенофистулоэнтерографию (рис. 1) и мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ), которые проводились всем пациентам с ТКС по стандартной методике.

Для комплексной оценки конфигурации кишки, несущей свищ, и планирования тактики предоперационной подготовки, а также хирургического вмешательства были выделены основные вопросы, ответы на которые получали совместно с лучевыми диагностами:

- 1) длина приводящей к свищу кишки;
- 2) длина отводящей от свища кишки;
- 3) оценка общей длины тонкой кишки;
- 4) определение отдела кишечника, несущего свищ;
- 5) определение количества свищей;
- 6) определение длины петли кишки между свищевыми дефектами при множественных свищах.

Помимо этого, при выполнении компьютерной томографии оценивали:

- выраженность инфильтративных изменений тканей передней брюшной стенки, брыжейки и стенки тонкой кишки;

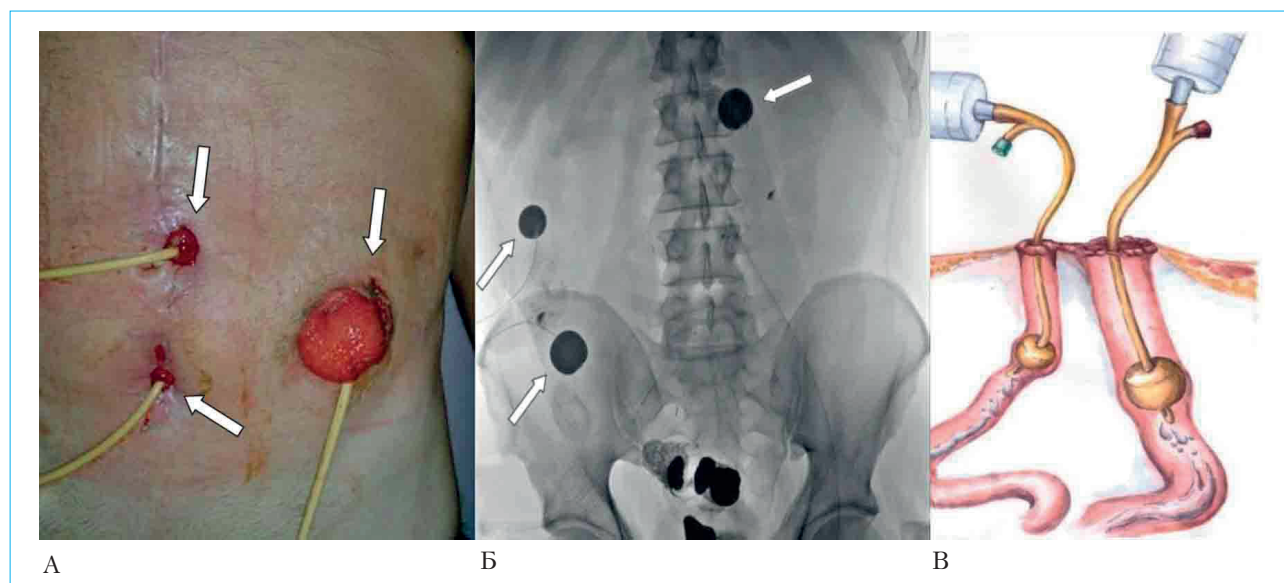


Рисунок 1. Методика выполнения рентгенологического исследования: А — внешний вид брюшной стенки; катетеры Фолея введены во все кишечные свищи; Б — рентгенограмма: манжетки заполнены контрастом; В — схема выполнения контрастирования кишечника

Figure 1. X-ray examination technique: А — abdominal wall appearance; Foley catheters inserted into all intestinal fistulas; Б — X-ray image: cuffs filled with contrast; В — intestine contrast scheme

— прицельный поиск абсцессов брюшной полости и брюшной стенки, инородных тел в брюшной полости (рис. 2);

— состояние паренхиматозных органов брюшной полости, грудной клетки и малого таза, что позволяет обнаружить различные осложнения и сопутствующие заболевания (рис. 3).

Первый этап — консервативное лечение

После поступления больных в НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского длительность подготовки к реконструктивному хирургическому



Рисунок 2. КТ органов брюшной полости, артериальная фаза. Инородное тело брюшной полости (марлевая салфетка)

Figure 2. Abdominal CT scan, arterial phase. Foreign body of the abdominal cavity (gauze pad)

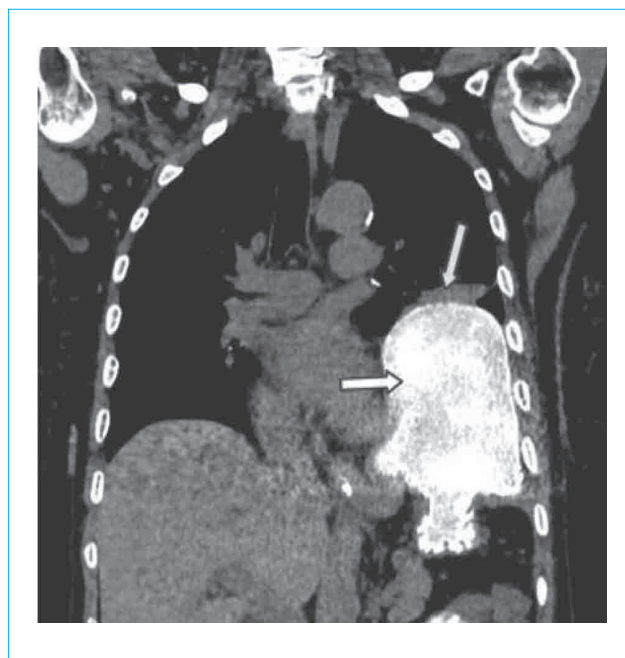


Рисунок 3. КТ грудной клетки, фронтальная проекция. Пероральное контрастирование желудка у больной множественными ТКС: левосторонняя диафрагмальная грыжа, транслокация желудка в левую плевральную полость, компрессионный ателектаз нижней доли левого легкого

Figure 3. Chest CT scan, frontal projection. Oral gastric contrast in a patient with multiple ECFs: left-sided diaphragmatic hernia, gastric translocation into the left pleural cavity, compression atelectasis of the lower lobe of the left lung

вмешательству колебалась от 0 до 75 суток (в среднем — 10,0 суток).

Основными компонентами консервативного этапа лечения были:

- 1) оценка и коррекция нутритивного статуса пациента;
- 2) контроль генерализации инфекции;
- 3) местное лечение раны.

Нутритивная поддержка проводилась всем пациентам. Энтеральный путь введения питательных смесей в моноварианте применялся у 36 (40,9 %) больных. Полное парентеральное питание получали 30 (34,1 %) пациентов. Двадцати двум (25,0 %) больным осуществлялось комбинированное питание, включающее в себя энтеральный и парентеральный пути введения нутритивных препаратов.

«Дистальное» питание (введение энтеральных питательных смесей в отводящую петлю через катетер Фолея) применялось у 8 (9,1 %) пациентов с ТКС (рис. 4).

Контроль генерализации инфекции и лечение инфекционных осложнений осуществлялись путем санации очагов инфекции с назначением антибактериальной терапии в соответствии с результатами микробиологического исследования сред организма (кровь, моча, мокрота, отделяемое из дренажей, жидкость, полученная при пункции) согласно концепции «Сепсис-3» [9]. Антибиотикотерапия на дооперационном этапе проводилась 13 (14,8 %) пациентам.



Рисунок 4. Катетер Фолея установлен в отводящую кишку для «дистального» питания»

Figure 4. A Foley catheter is inserted into the efferent intestine loop for “distal feeding”

Местное лечение ТКС потребовалось всем пациентам. Наиболее распространенным методом местного лечения пациентов со сформированными ТКС явилось применение барьерных средств в комбинации с устройствами для сбора кишечного содержимого (калоприемник). У 36 (59 %) из 61 пациента со сформированными ТКС применение барьерных паст в сочетании с увлажняющими и заживляющими кремами и правильная фиксация систем для сбора кишечного содержимого позволили добиться регрессии дерматита, обеспечили мобильность пациента и точное измерение количества кишечного отделяемого.

У 22 (36,1 %) больных с неполными сформированными ТКС, расположенными в плоской ране, без мацерации и дерматита, с потерями кишечного отделяемого менее 150 мл за сутки, применялся метод ежедневных перевязок.

Активное дренирование области свища потребовалось 1 (1,6 %) пациенту со сформированным ТКС, расположенным в плоской ране, с выраженными явлениями дерматита. Ему проводилось дренирование «в струе воздуха» с помощью двухканальной дренажной трубки.

У 2 (3,3 %) пациентов с неполными сформированными ТКС применялись обтураторы, которые позволили значительно сократить количество потерь кишечного химуса по свищу.

Основным методом ухода за раной при несформированных ТКС являлось активное дренирование, которое выполнено 17 (63,0 %) из 27 пациентов.

У-образный дренаж Чаффина был применен у 1 (3,7 %) пациента с глубокой открытой раной, в которую открывался несформированный свищ двенадцатиперстной кишки (рис. 5).

У 6 (22,2 %) пациентов несформированные ТКС располагались на дне глубокой полости, ткани стенок которой достигли 2-й фазы раневого процесса, а кожные края были не инфильтрированы и подвижны, что позволило создать герметичное пространство за счет ушивания кожных краев раны над свищом и обеспечить аспирационное дренирование медицинской многоканальной силиконовой трубкой через контрапертуру (рис. 6).

Дренирование «в струе воздуха» применялось у 5 (18,5 %) больных несформированными ТКС (рис. 7). Поверхность раны при этом укрывали марлевыми салфетками или самоклеящейся пленкой. У 2 (7,4 %) пациентов ТКС открывались в глубокую полость, а рана находилась в 1-й фазе раневого процесса и имела инфильтрированные края. В таком случае применялось дренирование в «струе воздуха» дренажной трубкой Чаффина. У 2 (7,4 %) пациентов дренирование в «струе воздуха» было неадекватно за счет густого кишечного отделяемого, что потребовало проточно-промывного дренирования двухпросветным дренажом Каншина. В 1 (3,7 %) случае был применен метод дренирования приводящей петли. У 2 (7,4 %) пациентов с несформированными ТКС в качестве

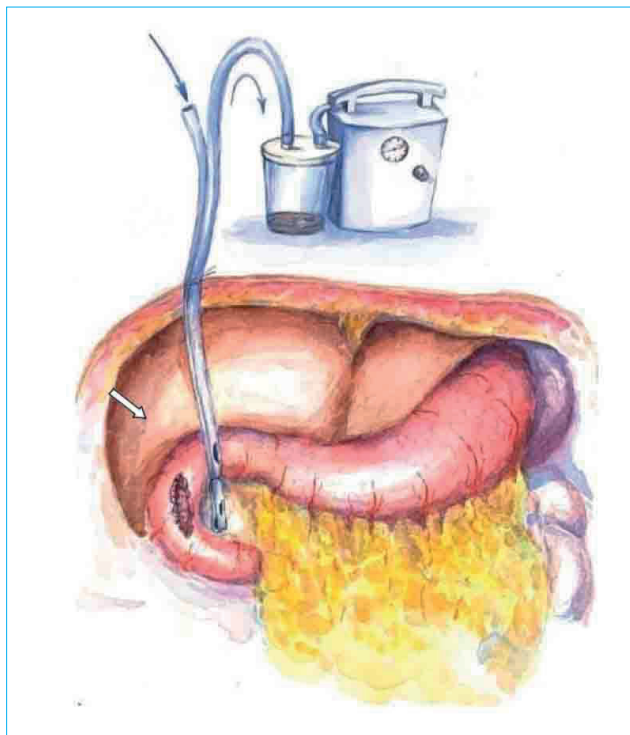


Рисунок 5. У-образный дренаж Чаффина установлен в глубокую рану, в которую открывается дуоденальный свищ

Figure 5. A U-shaped Chaffin drain is inserted into a deep wound into which a duodenal fistula opens

временной меры была применена вакуумная терапия (ВАК-терапия). У обоих пациентов были множественные ТКС, располагающиеся в глубине раны. В 1 (3,7 %) случае у пациента с двумя тонкокишечными свищами, располагающимися на расстоянии более 100 см друг от друга по данным рентгенфистулографии, была применена методика «протезирования» пассажа кишечного отделяемого с использованием гофрированных трубок (рис. 8). У 7 (25,9 %) больных несформированными ТКС применялись барьерные средства в комбинации с устройствами для сбора кишечного содержимого (калоприемник).

Исходя из нашего опыта, мы выделили несколько основных положений, использованных при местном лечении КС:

1) Любой способ дренирования зоны КС требует постоянного контроля адекватности работы дренажной системы.

2) Количество салфеток, которыми укрыта рана в области свища, должно быть минимальным (не более 2–3).

3) Для защиты грануляционной ткани и предупреждения высыхания можно использовать гидрогелевые повязки.

4) При проведении местного лечения кишечного свища, прилежащего к ране, недопустимо предпринимать его ушивание (даже при точечном размере).



Рисунок 6. Кожные края раны ушиты. Дренаж на активной аспирации установлен в область свища через контрапертуру (белая стрелка). Катетер Фолея введен в отводящую петлю кишки для «дистального питания» (желтая стрелка)

Figure 6. The skin edges of the wound were sutured. Active aspiration drainage was inserted into the fistula area through the contraincision (white arrow). A Foley catheter was inserted into the diverting loop of the intestine for “distal feeding” (yellow arrow)

Второй этап — реконструктивное хирургическое вмешательство

При выполнении оперативных вмешательств были использованы несколько основных хирургических приемов, которые помогли избежать интраоперационных осложнений и улучшить результаты лечения больных ТКС [10, 11].

1. Для хирургического доступа использовали ранее выполненные разрезы, при этом лигатуры, гранулемы, сетчатые аллопластические материалы, если они применялись, полностью иссекали. Разрезы передней брюшной стенки вне уже имеющихся дефектов не выполняли.

2. Наружные «розетки» ТКС, располагающиеся по средней линии живота, выделяли во время иссечения послеоперационного рубца. Свищи в месте прежнего стояния дренажных трубок иссекали со стороны брюшной полости после мобилизации кишечных петель.

3. После иссечения послеоперационного рубца выполняли выделение прилежащих к линии

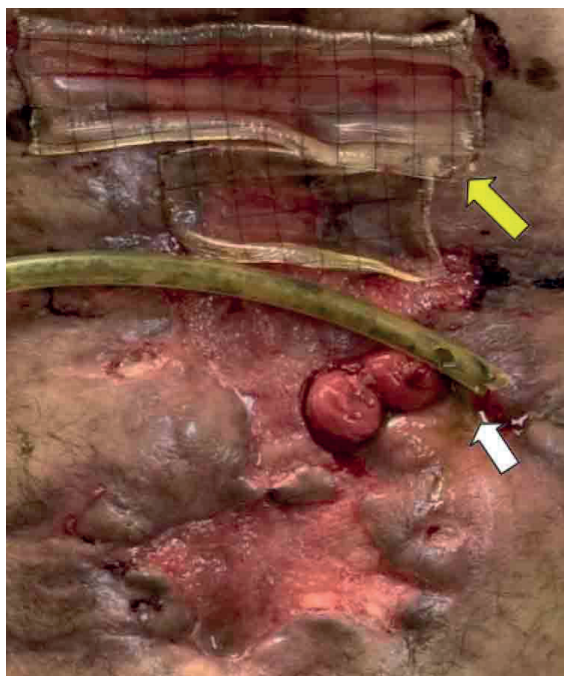


Рисунок 7. Вариант аспирации кишечного содержимого при плоской ране: дренажная трубка расположена на поверхности раны. Верхняя часть раны укрыта гидрогелевой повязкой

Figure 7. A variation of intestinal content aspiration in a flat wound: the drainage tube is located on the surface of the wound. The upper part of the wound is covered with a hydrogel dressing

разреза кишечных петель, стремясь «выйти» на париетальный листок брюшины и обозначить «слой» между висцеральным и париетальным листками.

4. При массивных грубых висцеро-париетальных и висцеро-висцеральных сращениях использовали прием мобилизации «изнутри кнаружи» [12].

5. Во время мобилизации и адгезиолизиса использовали острое разделение тканей ножницами. Возникающее кровотечение, как правило, останавливали за счет компрессии тампоном или с помощью точечной биполярной коагуляции.

6. Поверхностные повреждения серозного слоя кишечной стенки, неизбежно возникающие в процессе адгезиолизиса, не ушивали; при повреждении до подслизистого слоя накладывали узловые швы.

7. При возникновении перфорации кишки отверстие ушивали монофиламентной рассасывающейся нитью 4/0 или 5/0. При множественных травматических перфорациях тонкой кишки, располагающихся на близком друг от друга расстоянии, или пристеночном повреждении брыжейки на протяжении 3–4 см и более выполняли резекцию поврежденного участка.

8. Резекция кишки, несущей свищ, выполнялась отступая от свищевого дефекта на несколько сантиметров. Обязательным условием являлось отсутствие

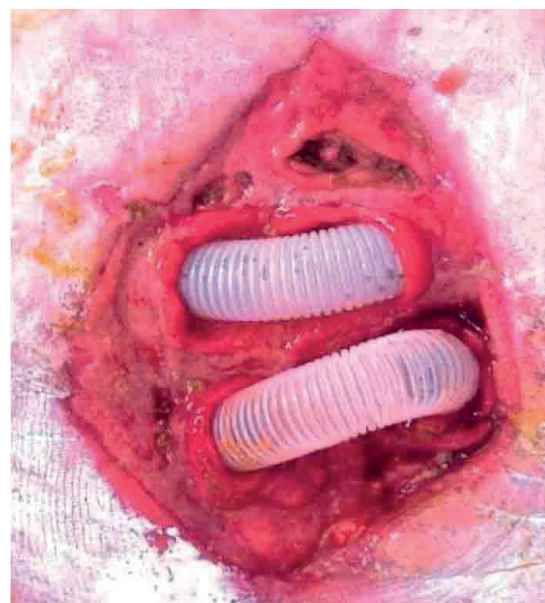


Рисунок 8. Использование гофрированных трубок для перевода кишечного содержимого из приводящей в отводящую петлю кишки

Figure 8. The use of corrugated tubes to transfer intestinal contents from the afferent to the efferent intestinal loop

в области пересечения кишки воспалительной инфильтрации и рубцовой деформации стенки.

9. Способ анастомозирования определялся на основании состояния и диаметра приводящей и отводящей петель. Предпочтение отдавалось анастомозам «конец в конец» монофиламентной рассасывающейся нитью 3/0, 4/0 двухрядным швом.

Результаты

В связи с тем что значительная часть пациентов с несформированными ТКС поступала в НИИ хирургии им. А.В. Вишневского в тяжелом состоянии, результаты комплексного лечения пациентов с несформированными и сформированными ТКС были проанализированы отдельно.

Несформированные ТКС

Среди 27 человек с несформированными ТКС экстренные операции были выполнены 3 (11,1 %) больным, у которых свищи открывались в брюшную полость и сопровождалась перитонитом. В остальных случаях операции производились после кратковременной интенсивной предоперационной подготовки.

Основной вид радикальных хирургических вмешательств у пациентов с ТКС (резекция тонкой кишки, несущей свищ, с формированием межкишечного анастомоза) был выполнен 17 (63,0 %) больным.

У 4 (14,8 %) больных с оставшейся длиной тонкой кишки менее 100 см, при отсутствии инфильтративно-воспалительных изменений стенки кишки, выполнена экономная краевая резекция стенки тонкой кишки со свищом с дальнейшим ее ушиванием двухрядным швом.

Трем (11,1 %) пациентам с множественными свищами тонкой кишки, располагавшимися на разных петлях на расстоянии между свищами более 30 см, была выполнена резекция тонкой кишки со свищами с последующим анастомозированием.

У 3 (11,1 %) пациентов во время выполнения оперативного вмешательства были выявлены технические трудности (грубые спаечные сращения; полностью не разрешившаяся воспалительная инфильтрация тканей; наличие массивного конгломерата кишечных петель, несущих свищи), которые не позволили произвести резекцию компрометированного участка тонкой кишки. В этой связи была выполнена операция, обеспечивающая «выключение» сегмента кишки со свищом.

При выполнении данного вмешательства идентифицировали приводящую и отводящую к «свищевому» конгломерату петли тонкой кишки. После этого приводящую к свищу кишку пересекали, культю кишки со стороны свища ушивали. Отводящую от свища кишку также пересекали и выводили на брюшную стенку в виде энтеростомы. Приводящую и отводящую петли тонкой кишки, по отношению к «отключенному» конгломерату, анастомозировали между собой. Рану брюшной стенки ушивали за счет

собственных тканей, редкими швами до отключенного конгломерата (рис. 9, 10).

В результате описанной операции восстанавливался физиологический пассаж кишечного содержимого и формировались слизистые свищи. Спустя 5–6 месяцев оперировали и удаляли ранее отключенный конгломерат кишечника.

Медиана общей длительности операций у больных несформированными ТКС составила 175 мин (50 мин; 505 мин).

Медиана интраоперационной кровопотери — 150,0 мл (0 мл; 1700 мл). Максимальная кровопотеря составила 1700 мл у пациента с множественными несформированными тонкокишечными свищами. Гемотрансфузия периоперационно проводилась 5 пациентам.

Ни у одного из пациентов интраоперационных осложнений не было.

В послеоперационном периоде у пациентов с несформированными ТКС осложнения возникли в 13 (48,1 %) наблюдениях. Согласно классификации Clavien-Dindo (2009 г.) послеоперационные осложнения у пациентов с несформированными ТКС были распределены следующим образом: к осложнениям I–II степени отнесено 8 случаев (частичная несостоятельность межкишечного анастомоза с формированием наружного свища, нагноение послеоперационной раны, эрозии слизистой оболочки желудка, гастростаз, нижнедолевая пневмония), к IIIa степени — 2 наблюдения (частичная несостоятельность межкишечного анастомоза

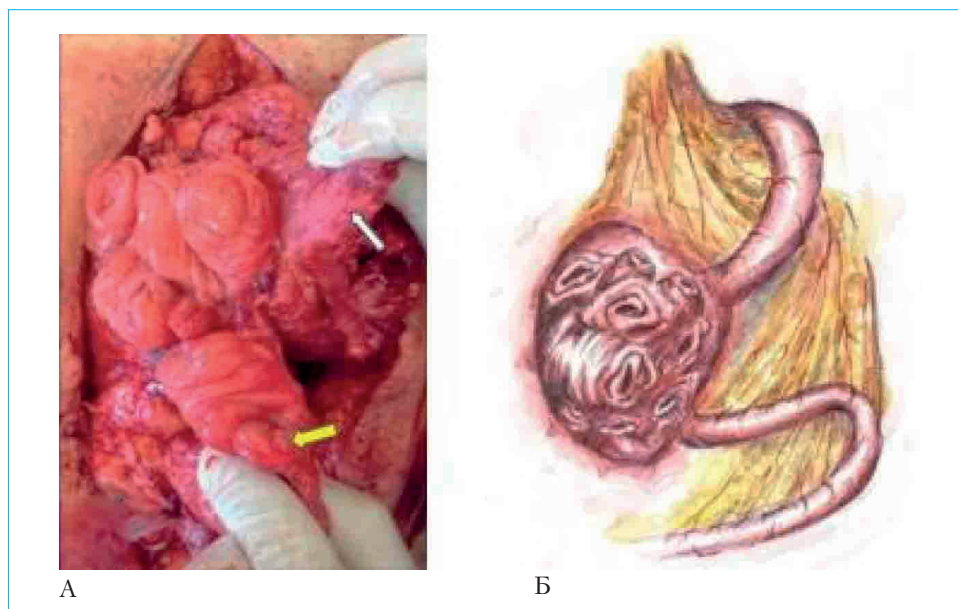


Рисунок 9. Операция «выключения» сегмента кишки со свищами: А — операционная фотография — кишечный конгломерат, несущий свищи, частично мобилизован, идентифицированы приводящая и отводящая петли; Б — схема операции

Figure 9. Operation of “turning off” a segment of the intestine with fistulas: А — intraoperative photograph (intestinal conglomerate, carrying fistulas, partially mobilized, afferent and efferent loops identified); Б — the scheme of the operation

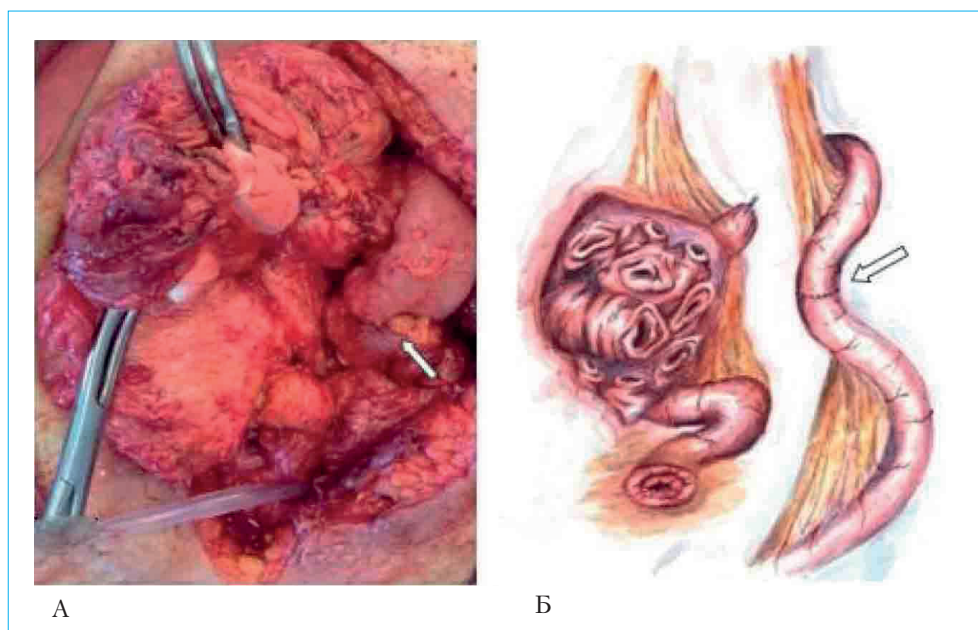


Рисунок 10. Между приводящей и отводящей петлями, по отношению к «отключенному» конгломерату, сформирован анастомоз «конец-в-конец»: А — операционная фотография, Б — схема операции

Figure 10. An end-to-end anastomosis is formed between the driving and diverting loops in relation to the “disconnect” conglomerate: А — intraoperative photograph; Б — the scheme of the operation

с формированием жидкостного скопления, что потребовало дренирования под УЗ-контролем; кишечное кровотечение из острой язвы терминального отдела подвздошной кишки — выполнена рентгенэндоваскулярная окклюзия кишечной артерии). Зафиксировано три осложнения IIIb степени — частичная несостоятельность межкишечного анастомоза, перфорация десерозированного участка тонкой кишки, потребовавшие релапаротомии или ревизии послеоперационной раны.

Летальных исходов среди больных несформированными тонкокишечными свищами не зафиксировано.

Сформированные ТКС

Среди 61 (69,4 %) пациента со сформированными ТКС 54 (88,6 %) больным выполнена резекция тонкой кишки, несущей свища, с формированием межкишечного анастомоза.

Трем (4,9 %) пациентам с множественными свищами тонкой кишки, располагающимися на разных петлях и с расстоянием между свищами более 30 см, произведена резекция тонкой кишки со свищами и иссечением кишечного свища с ушиванием образовавшегося дефекта.

У 3 (4,9 %) пациентов, у которых длина оставшейся тонкой кишки была менее 100 см, выполнена краевая резекция стенки тонкой кишки со свищем с дальнейшим ее ушиванием двухрядным швом.

У 1 (1,6 %) пациентки с множественными сформированными ТКС интраоперационно после выполнения резекции проксимальной петли, несущей

функционирующий высокий полный свищ, была выявлена выраженная инфильтрация стенки кишки в области дистального конгломерата петель тонкой кишки, несущего свища. В связи с чем выполнена операция, направленная на «отключение» конгломерата петель тонкой кишки со свищами. Через 3 месяца выполнено радикальное оперативное вмешательство — удаление «отключенного» конгломерата петель тонкой кишки, несущего свища.

Медиана общей длительности операций у больных со сформированными ТКС составила 130 мин (30 мин; 370 мин).

Медиана интраоперационной кровопотери — 100,0 мл (0 мл; 2000 мл). Максимальная кровопотеря составила 2000 мл у пациентки с аутоиммунным циррозом печени и портальной гипертензией. Гемотрансфузия периоперационно проводилась 2 пациентам.

Ни у одного из пациентов интраоперационных осложнений не было. Послеоперационные осложнения зафиксированы у 36 (59,0 %) пациентов.

В послеоперационном периоде у пациентов со сформированными ТКС осложнения возникли в 25 (41,0 %) наблюдениях. Согласно классификации Clavien — Dindo (2009 г.), послеоперационные осложнения у пациентов со сформированными ТКС были распределены следующим образом: к осложнениям I—II степени отнесены 10 пациентов (частичная несостоятельность межкишечного анастомоза с формированием наружного свища, нагноение послеоперационной раны, эрозии слизистой оболочки желудка, гастростаз, нижнедолевая

пневмония), к IIIa степени — 1 наблюдение (частичная несостоятельность межкишечного анастомоза с формированием жидкостного скопления — дренирование под УЗ-контролем). Зафиксировано 11 осложнений IIIb степени — частичная несостоятельность межкишечного анастомоза, перфорация тонкой кишки, ранняя спаечная кишечная непроходимость, внутрибрюшное кровотечение, нагноение гематомы подпеченочного пространства, перфорация гигантской язвы дна желудка с формированием гастроbronхиального свища, потребовавшие релапаротомии и ревизии послеоперационной раны. У 3 пациентов возникли осложнения IV–V степени — синдром полиорганной недостаточности (СПОН), сепсис, приведшие к смерти.

Послеоперационные осложнения и летальность больных согласно классификации Clavien — Dindo (2009 г.) представлены в таблице 2.

Трое (3,4 %) больных со сформированными ТКС умерли от осложнений, не связанных с основным заболеванием и выполненными оперативными вмешательствами.

Обсуждение

Возникновение в послеоперационном периоде КС ввергает в ужас пациента и приводит в уныние хирурга. Это осложнение резко ухудшает самочувствие и состояние больного, а врач сознает, что появилась реальная угроза «потерять» пациента. Еще 15–20 лет назад при возникновении КС хирурги пытались спасти жизнь пациента ранней операцией, что часто заканчивалось печально [10]. С появлением возможности обеспечивать полное

парентеральное питание и использовать эффективные нутритивные смеси тактика лечения КС претерпела принципиальные изменения. В настоящее время не вызывает сомнений необходимость длительной предоперационной подготовки этих пациентов вплоть до образования сформированного КС, когда воспалительные изменения кишечника полностью нивелируются, что происходит, как правило, спустя 3 месяца [11].

Подготовка пациента к операции является непростой задачей. В любой момент, даже на фоне удовлетворительного состояния, может вспыхнуть сепсис, присоединиться тяжелая пневмония, что требует постоянного профессионального врачебного наблюдения и лабораторного контроля. Наиболее сложная ситуация возникает при высоких полных ТКС, требующих абсолютного голодания и исключения приема жидкости, что сокращает объем выделения кишечного содержимого по свищу. Тем не менее сохраняющиеся потери химуса требуют постоянного восполнения, обеспечить которое сложно, особенно в условиях обычного хирургического стационара.

На наш взгляд, перспективным направлением в лечении таких пациентов является использование стентов, обеспечивающих переток кишечного содержимого из приводящей в отводящую петлю кишки, несущей свищ. К сожалению, в настоящее время такие приспособления отсутствуют, что вынуждает использовать различные пластиковые трубки подходящего диаметра. Хотелось бы получить индивидуально подобранные стенты, позволяющие с минимальной травмой кишечной стенки удерживаться в просвете кишки.

Таблица 2. Послеоперационные осложнения и летальность больных ТКС согласно классификации Clavien — Dindo (2009 г.)

Table 2. Postoperative complications and mortality in ECFs patients according to the Clavien — Dindo (2009) classification

Степень осложнений Grade	Кол-во Number of complications, n = 38 (43.2 %)
I–II (нагноение послеоперационной раны, гастростаз, пневмония, эрозии слизистой оболочки желудка) I–II (wound abscess, gastroparesis, pneumonia erosions of gastric mucosa)	18 (20,4 %)
IIIa (частичная несостоятельность межкишечного анастомоза, желудочное кровотечение из острых язв) IIIa (partial anastomotic leak, acute ulcer bleeding)	3 (3,4 %)
IIIb (несостоятельность межкишечного анастомоза, внутрибрюшное кровотечение, ранняя спаечная кишечная непроходимость, перфорация тонкой кишки) IIIb (anastomotic leak, intraabdominal bleeding, early adhesive intestinal obstruction, small intestinal perforation)	14 (15,9 %)
IV–V, летальность (ОНМК, СПОН на фоне перфорация гигантской язвы дна желудка с формированием гастроbronхиального свища, печеночная недостаточность на фоне HbV-инфекции (HbSAg — положительный) IV–V, mortality (stroke, MODS on the background of giant peptic ulcer perforation with formation of gastrobronchial fistula, hepatic failure on the background of HbV-infection (HbSAg — positive))	3 (3,4 %)

Заключение

Метод двухэтапного лечения больных тонкокишечными свищами позволил улучшить результаты и снизить показатель летальности до 3,4 %, а описанные технические аспекты выполнения реконструктивных вмешательств помогли полностью

избежать возникновения интраоперационных осложнений. Лечение пациентов с тонкокишечными свищами является сложной, трудоемкой задачей и должно проводиться в специализированных центрах с привлечением мультидисциплинарной команды специалистов.

Литература / References

1. Мельников А.В. Клиника и профилактика свищей желудка и кишечника у раненных в брюшную полость. Л.: Изд-во Воен.-мор. мед. акад.; 1947:65–82. [Melnikov A.V. Clinic and prevention of fistulas of the stomach and intestines in the wounded in the abdominal cavity. Leningrad: Naval Medical Academy Publ.; 1947:65–82. (In Russ.)].
2. Базаев А.В., Пузанов А.В., Петров С.В., Захаров А.Г. Лечение множественных свищей желудочно-кишечного тракта. *Нижегородский медицинский журнал*. 2005;4:119–20. [Bazaev A.V., Puzanov A.V., Petrov S.V., Zaharov A.G. Treatment of multiple fistulas of the gastrointestinal tract. *Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2005;4:119–20. (In Russ.)].
3. Белоконов В.И., Измайлов Е.П. Диагностика и лечение свищей желудочно-кишечного тракта. Самара: ГП «Перспектива»; 2005. [Belokonev V.I., Izmaylov E.P. Diagnostic and treatment of fistulas of gastrointestinal tract. Samara: GP "Perspektiva"; 2005. (In Russ.)].
4. Грицаенко А.И., Иштуков Р.Р., Гараев М.Р. Совершенствование методов лечения свищей тонкой кишки. *Креативная хирургия и онкология*. 2013;1–2:57–60. [Gritsaenko A.I., Ishtukov R.R., Garaev M.R. Improving the methods of treatment of fistulas of the small intestine. *Creative surgery and oncology*. 2013;1–2:57–60. (In Russ.)]. DOI: 0.24060/2076-3093-2013-0-1-2-57-60
5. Berry S.M., Fischer J.E. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am*. 1996;76(5):1009–18. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70495-3
6. Ortiz L.A., Zhang B., McCarthy M.W., Kaafarani H.M.A., Fagenholz P., King D.R., et al. Treatment of enterocutaneous fistulas, then and now. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(4):508–15. DOI: 10.1177/0884533617701402
7. Kumpf V.J., de Aguilar-Nascimento J.E., Diaz-Pizarro Graf J.I., Hall A.M., McKeever L., Steiger E., et al.; FELANPE; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN-FELANPE Clinical Guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(1):104–12. DOI: 10.1177/0148607116680792
8. Берелавичус С.В., Стручков В.Ю., Ахтанин Е.А. Консервативный этап лечения больных с тонкокишечными свищами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;(6):98–103. [Berelavichus S.V., Struchkov V.Y., Akhtanin E.A. Management of patients with enterocutaneous fistulae. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(6):98–103. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202006198
9. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. DOI:10.1001/jama.2016.0287
10. Кригер А.Г., Звягин А.А., Королев С.В., Жуков А.О., Кочатков А.В., Божьева Е.И. и др. Хирургическое лечение несформированных тонкокишечных свищей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2011;7:4–13. [Kriger A.G., Zviagin A.A., Korolev S.V., Zhukov A.O., Kochatkov A.V., Bozh'eva E.I., et al. Surgical treatment of the unformed intestinal fistulae. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011;7:4–13. (In Russ.)].
11. Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Гогия Б.Ш. и др. Хирургическое лечение больных с тонкокишечными свищами. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;12:86–95. [Kriger A.G., Kubyshev V.A., Berelavichus S.V., Gorin D.S., Kaldarov A.R., Gogia B.Sh., et al. Surgical treatment of patients with small bowel fistulas. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2015;12:86–95. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia20151286-95
12. Кригер А.Г., Аляутдинов Р.Р., Ахтанин Е.А., Берелавичус С.В., Гогия Б.Ш., Горин Д.С. и др. Комплексное лечение кишечным свищей: методическое руководство. Под ред. А.Г. Кригера. М., 2019. [Kriger A.G., Alyautdinov R.R., Akhtanin E.A., Berelavichus S.V., Gogia B.Sh., Gorin D.S., et al. Complex treatment of intestinal fistulas: Methodological guide. Ed by A.G. Kriger. Moscow; 2019. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Стручков Владимир Юрьевич* — кандидат медицинских наук, начальник методического аккредитационно-симуляционного центра, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: doc.struchkov@gmail.com; 115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1555-1596>

Берелавичус Станислав Валерьевич — доктор медицинских наук, первый заместитель директора, главный врач многопрофильного медицинского центра Центрального Банка РФ. Контактная информация: berelav@mail.ru; 117593, г. Москва, Севастопольский просп., 66. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>

Information about the authors

Vladimir Yu. Struchkov* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Methodological Accreditation and Simulation Center, Surgeon of the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. Contact information: doc.struchkov@gmail.com; 115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1555-1596>

Stanislav V. Berelavichus — Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Chief Physician, Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of the Russian Federation. Contact information: berelav@mail.ru; 117593, Moscow, Sevastopolskaya ave., 66. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Ахтанин Евгений Александрович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ahtanin.evgenii@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1543-6419>

Горин Давид Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России.
Контактная информация: davidc83@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6452-4458>

Бурмистров Александр Игоревич — специалист методического аккредитационно-симуляционного центра, врач-ординатор отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aibur3619@gmail.com;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8853-3394>

Двухжилов Михаил Вячеславович — главный специалист методического аккредитационно-симуляционного центра, врач-аспирант отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.dvukhzhilov@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-7465>

Гоев Александр Александрович — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a_goev@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9526-4604>

Марков Павел Викторович — доктор медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pvmarkov@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-5676>

Кригер Андрей Германович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры неотложной и общей хирургии имени профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: krigerandreyg@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Evgeniy A. Ahtanin — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: ahtanin.evgenii@mail.ru;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1543-6419>

David S. Gorin — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: davidc83@mail.ru;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6452-4458>

Alexander I. Burmistrov — Specialist of the Methodological Accreditation and Simulation Center, Resident Doctor of the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: aibur3619@gmail.com;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8853-3394>

Mikhail V. Dvukhzhilov — Chief Specialist of the Methodological Accreditation and Simulation Center, Postgraduate Doctor at the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: dr.dvukhzhilov@mail.ru;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-7465>

Alexander A. Goev — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: a_goev@mail.ru;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9526-4604>

Pavel V. Markov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: pvmarkov@mail.ru;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-5676>

Andrey G. Kriger — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Surgical Technologies in Oncology of the Research Department of Surgery, Urology, Gynecology and Invasive Technologies in Oncology, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; Professor of the A.S. Ermolov Department of Emergency and General Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: krigerandreyg@mail.ru;
117997, Moscow, Profsoyuznaya str., 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Поступила: 27.01.2023 Принята: 09.07.2023 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 27.01.2023 Accepted: 09.07.2023 Published: 30.08.2023



Two-Stage Treatment of Enterocutaneous Fistulas

Vladimir Yu. Struchkov^{1,*}, Stanislav V. Berelavichus², Evgeniy A. Ahtanin¹, David S. Gorin¹, Alexander I. Burmistrov¹, Mikhail V. Dvukhzhilov¹, Alexander A. Goev¹, Pavel V. Markov¹, Andrey G. Kriger^{3,4}

¹ National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation

² Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow, Russian Federation

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Aim: to determine the most efficient treatment of enterocutaneous fistulas.

Materials and methods. Eighty-eight patients with intestinal fistulas underwent a two-stage treatment, including: the first stage — multicomponent therapy, the second stage — reconstructive surgery. Enterocutaneous fistulas were diagnosed in 61 patients, enteroatmospheric fistulas — in 26 patients, and combined fistula (enterocutaneous and enteroatmospheric) — in 1 patient.

Results. All 88 patients underwent reconstructive surgery after the multicomponent therapy. Resection of the intestine with a fistula with the formation of an entero-entero anastomosis was performed in 72 (81.8 %) patients; marginal resection of the intestine with a fistula, followed by suturing of the defect — in 7 (8.0 %); resection of the intestine with fistulas in combination with excision and suturing of the fistula — in 5 (5.7 %); an operation aimed at disabling the fistula from the passage of intestinal contents — in 3 (3.4 %); resection of the intestine with a fistula in combination with fistula exclusion — in 1 (1.1 %) patient. Postoperative complications in the group of patients with enteroatmospheric fistulas occurred in 13 cases, in the group with enterocutaneous fistulas — in 25 patients. Three (3.4 %) patients with enterocutaneous fistulas died from complications unrelated to the underlying disease and surgical interventions.

Conclusion. Two-stage treatment including multicomponent therapy (nutritional support, infection generalization control, local wound treatment) and reconstructive surgery allowed to reduce mortality rates to 3.4 %, which proves the effectiveness of this method.

Keywords: enterocutaneous fistula, enteroatmospheric fistula, two-stage treatment, nutritional support, nutritional deficiency, surgical treatment

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Struchkov V.Yu., Berelavichus S.V., Ahtanin E.A., Gorin D.S., Burmistrov A.I., Dvukhzhilov M.V., Goev A.A., Markov P.V., Kriger A.G. Two-Stage Treatment of Enterocutaneous Fistulas. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):58–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-58-69>

Двухэтапное лечение тонкокишечных свищей

В.Ю. Стручков^{1,*}, С.В. Берелавичус², Е.А. Ахтанин¹, Д.С. Горин¹, А.И. Бурмистров¹, М.В. Двухжилов¹, А.А. Гоев¹, П.В. Марков¹, А.Г. Кригер^{3,4}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² Многопрофильный медицинский центр Центрального Банка РФ, Москва, Российская Федерация

³ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: определение оптимальной тактики лечения больных тонкокишечными свищами (ТКС).

Материалы и методы. Проведено двухэтапное лечение 88 больным тонкокишечными свищами: первый этап — консервативная поликомпонентная терапия; второй этап — реконструктивное хирургическое вмешательство. Сформированные тонкокишечные свищи были у 61 пациента, несформированные — у 26, комбинированный свищ (сформированный и несформированный) — у 1 больного.

Результаты. Всем 88 пациентам после проведения консервативного этапа лечения были выполнены реконструктивные хирургические вмешательства. Резекция кишки со свищом с формированием межкишечного анастомоза выполнена 72 (81,8 %) больным; краевая резекция кишки, несущей свищ, с последующим ушиванием дефекта — 7 (8,0 %); резекция кишки со свищами в комбинации с иссечением и ушиванием свища — 5 (5,7 %); операция, направленная на отключение свища из пассажа кишечного содержимого — 3 (3,4 %); резекция участка кишки со свищом в комбинации с отключением свища — 1 (1,1 %) пациенту. Послеоперационные осложнения у пациентов с несформированными тонкокишечными свищами возникли у 13 человек, в группе со сформированными ТКС — у 25 пациентов. Трое (3,4 %) больных ТКС умерли от осложнений, не связанных с основным заболеванием и выполненными оперативными вмешательствами.

Выводы. Двухэтапное лечение, включающее в себя поликомпонентную терапию и реконструктивное хирургическое вмешательство, позволило снизить показатели летальности до 3,4 %, что доказывает эффективность данного метода.

Ключевые слова: кишечный свищ, тонкокишечный свищ, двухэтапное лечение, нутритивная поддержка, нутритивная недостаточность, хирургическое лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Стручков В.Ю., Берелавичус С.В., Ахтанин Е.А., Горин Д.С., Бурмистров А.И., Двухжилов М.В., Гоев А.А., Марков П.В., Кригер А.Г. Двухэтапное лечение тонкокишечных свищей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):58–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-58-69>

Introduction

Intestinal fistula (IF) is a connection between the intestinal lumen and the external environment or adjacent tissues and organs [1]. The IF has a canal of various length and width, opening into the skin, into a wound of the abdominal wall, a tubular organ, or ending blindly in the soft tissues. As a rule, IF occurs in the early postoperative period and is a severe complication that becomes a serious problem for the patient and the doctor.

The rapid development of surgery over the past two decades has contributed to an increase in the incidence of enteric fistulas. This is associated with an increase in the number of abdominal and pelvic operations [2, 3].

Treatment of patients with IF is associated with the frequent development of life-threatening complications, such as sepsis and septic shock, syndrome of enteric insufficiency, severe electrolyte imbalance, which lead to high mortality rates (35–75 % according to domestic authors, which corresponds to data of foreign colleagues) [2–6]. This issue is particularly relevant in the presence of enteroatmospheric fistulas (EAFs), as well as in high enterocutaneous fistulas (ECFs) with high output (intestinal content loss of more than 500 ml per day). In the absence of adequate conservative therapy, malnutrition and immunological disorders quickly develop, which further contributes to the progression of sepsis and the development of multiple organ dysfunction syndrome [7, 8]. Surgical intervention performed during this period, without proper preparation, not only does not improve the condition of the patient, it can be fatal and lead to a rapid deterioration and death of the patient.

In the current literature, there is no unified concept of perioperative management of patients with ECFs based on pathophysiological processes of the

disease. There is no detailed description of surgical techniques and tactical decisions during surgical interventions.

This article describes the developed method of two-stage treatment of patients with enterocutaneous and enteroatmospheric fistulas.

Materials and methods

In the period from 2008 to 2020, 88 patients with enterocutaneous fistulas from different regions of Russia were treated at the Department of Abdominal Surgery at the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. Among them there were 50 (56.8 %) men and 38 (43.2 %) women. The age of the patients ranged from 18 to 84 years (median — 51 years old). Prior to admission to the Center, patients underwent from 1 to 14 operations on abdominal organs (mean number of surgeries — 3.7).

All patients had ECFs, of which combined (enterocutaneous and colonic) fistulas were diagnosed in 6 (6.8 %) patients. The surgeries that resulted in fistulas are presented in Table 1.

In 70 (79.5 %) cases there was a single fistula, in 6 (6.9 %) — two, and in 12 (13.6 %) there were multiple fistulas (three or more intestinal fistulas).

Enterocutaneous fistulas were diagnosed in 61 patients, enteroatmospheric fistulas — in 26 patients, and combined fistula (enterocutaneous and enteroatmospheric) — in 1 patient.

Among the patients with enterocutaneous fistulas, 25 (28.4 %) patients had complete fistulas, 34 (38.6 %) — incomplete fistulas, and 2 (2.3 %) patients had combined fistulas. In patients with enteroatmospheric fistulas complete fistulas were found in 11 (12.5 %) cases, incomplete ones — in 14 (15.9 %).

Forty-six (52.3 %) patients were admitted in satisfactory condition, 16 (18.2 %) — in moderate

Table 1. Operations that resulted in ECFs

Таблица 1. Операции, после которых возникли тонкокишечные свищи

Type of surgical intervention Вид оперативного вмешательства	Number of patients, Кол-во больных, n (%)
Surgery for adhesive intestinal obstruction Операция по поводу спаечной кишечной непроходимости	23 (26.4 %)
Colon surgery Операции на толстой кишке	20 (22.7 %)
Appendectomy Аппендэктомия	9 (10.1 %)
Surgery for abdominal trauma Операции по поводу травмы живота	8 (9.1 %)
Hernia repairs Грыжесечения	8 (9.1 %)
Gynecological surgeries Гинекологические операции	6 (6.8 %)
Sequestrectomy Некрсеквестрэктомии	3 (3.4 %)
Operations on abdominal aort Операции на брюшном отделе аорты и на ее ветвях	1 (1.1 %)
Urology surgery Операции урологического профиля	1 (1.1 %)
Cholecystectomy + choledocholithotomy Холецистэктомия + холедохолитотомия	1 (1.1 %)
Other surgeries (drain of abscess, bariatric surgery, etc.) Прочие операции (вскрытие абсцессов, бариатрическая хирургия и т. д.)	5 (5.7 %)
Without surgery Без операции	3 (3.4 %)
Total Всего	88 (100 %)

condition, 18 (20.5 %) — in serious condition, and 8 (9.0 %) — in critical condition. Extremely severe and severe were the patients with enteroatmospheric and high enterocutaneous fistulas.

Complications of ECFs were registered in 64 (72.7 %) patients. Sepsis occurred in 4 (4.5 %) patients. In 3 (3.4 %) cases EAFs were followed by the development of diffuse peritonitis, which required urgent surgical intervention. Abscesses and phlegmons of the anterior abdominal wall were diagnosed in 14 (15.9 %) patients. In 58 (65.9 %) patients the symptoms of dermatitis around the fistula were diagnosed. Intestinal output per day ranged from 20 to 5000 ml (mean volume — 831.8 mL). It should be noted that 53 (60.3 %) patients lost more than 500 mL per day. All patients were stratified by ASA (American Society of Anesthesiologists) physical status classification: 55 (62.5 %) patients — ASA 2, 23 (26.1 %) — ASA 3, and 10 (11.4 %) patients — ASA 4.

Patients were examined according to a standard protocol, including: clinical blood and urine tests; biochemical blood tests with assessment of protein status; coagulogram; bacteriological tests of blood, urine, sputum and wound drainage for sterility with detection of antibiotic resistance; electrophysiological (electrocardiography), radiological (X-ray examination; multispiral computed tomography of

thoracic and abdominal cavity organs) and other instrumental methods of examination (esophagogastroduodenoscopy, ultrasound examination of abdominal cavity and retroperitoneal space).

An important role in determining the plan of two-stage treatment was played by radiological methods of examination, including X-ray fistulenterography (Fig. 1) and multispiral computed tomography (MSCT), which were performed in all patients with ECFs according to the standard technique.

For a complex assessment of the configuration of the intestine carrying the fistula and planning the tactics of preoperative preparation, as well as surgical intervention, the main questions were highlighted and answered together with the radiological diagnosticians:

- 1) length of the afferent intestinal loop, leading to the fistula;
- 2) length of the efferent intestinal loop;
- 3) evaluation of the total length of the small intestine;
- 4) identification of the intestinal compartment that carries the fistula;
- 5) fistula count determination;
- 6) determination of loop length between fistula defects in multiple fistulas.

In addition, CT scans were used to evaluate:

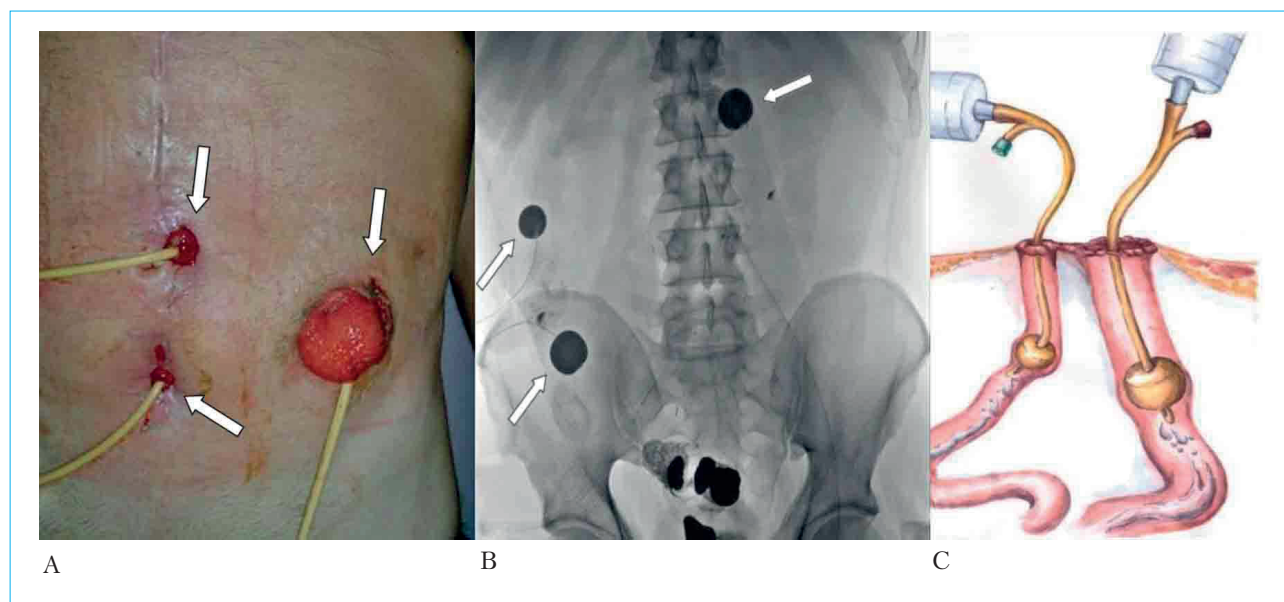


Figure 1. X-ray examination technique: A — abdominal wall appearance; Foley catheters inserted into all intestinal fistulas; B — X-ray image: cuffs filled with contrast; C — intestine contrast scheme

Рисунок 1. Методика выполнения рентгенологического исследования: А — внешний вид брюшной стенки; катетеры Фолея введены во все кишечные свищи; В — рентгенограмма: манжетки заполнены контрастом; С — схема выполнения контрастирования кишечника

- severity of infiltrative tissue changes of the anterior abdominal wall, mesentery, and wall of the small intestine;
- targeted search of abscesses of abdominal cavity and abdominal wall, foreign bodies in abdominal cavity (Fig. 2);
- condition of the parenchymatous organs of the abdomen, chest and pelvis, which allows to detect various complications and concomitant diseases (Fig. 3).



Figure 2. Abdominal CT scan, arterial phase. Foreign body of the abdominal cavity (gauze pad)

Рисунок 2. КТ органов брюшной полости, артериальная фаза. Инородное тело брюшной полости (марлевая салфетка)

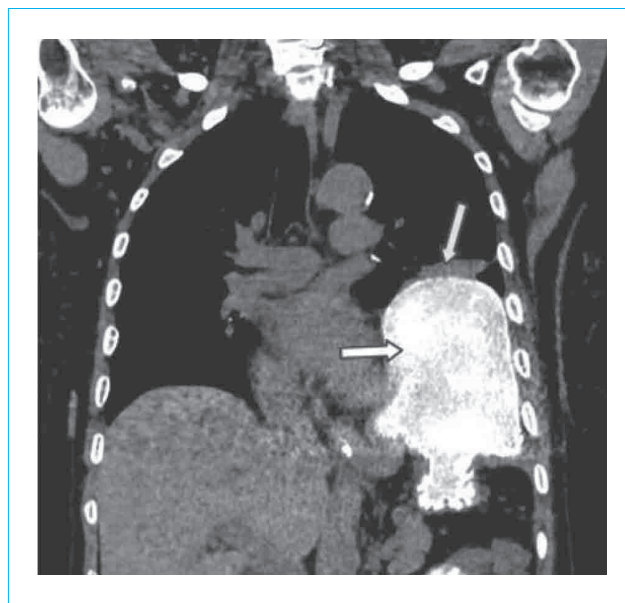


Figure 3. Chest CT scan, frontal projection. Oral gastric contrast in a patient with multiple ECFs: left-sided diaphragmatic hernia, gastric translocation into the left pleural cavity, compression atelectasis of the lower lobe of the left lung

Рисунок 3. КТ грудной клетки, фронтальная проекция. Пероральное контрастирование желудка у больной множественными ТКС: левосторонняя диафрагмальная грыжа, транслокация желудка в левую плевральную полость, компрессионный ателектаз нижней доли левого легкого

First stage — conservative treatment

After the patients were admitted to the National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky, the preparation time for reconstructive surgery ranged from 0 to 75 days (on average — 10.0 days). The main components of the conservative phase of treatment included:

- 1) assessment and correction of the patient's nutritional status;
- 2) control of generalized infection;
- 3) local wound treatment.

Nutritional support was given to all patients. The enteral route of administering nutritional mixtures in the monovariant was used in 36 (40.9 %) patients. Total parenteral nutrition was performed in 30 (34.1 %) patients. Twenty-two (25.0 %) patients received combined nutrition, including enteral and parenteral administration of nutritional drugs. The “distal feeding” (introduction of enteral nutritional mixtures into the efferent intestine loop through the Foley catheter) was used in 8 (9.1 %) patients with ECFs.

Control of infection generalization and treatment of infectious complications was carried out by sanitation of infection foci with the prescription of antibiotic therapy in accordance with the results of microbiological examination of body fluids (blood, urine,

sputum, discharge from drains, fluid obtained by puncture) according to the “Sepsis-3” concept [9]. Preoperative antibiotic therapy was administered to 13 (14.8 %) patients.

Local ECFs treatment was necessary for all patients. The most common method of local treatment of patients with ECFs was the use of barrier agents in combination with intestinal content collection devices (ostomy bag). In 36 (59 %) of 61 patients with formed ECFs, the use of barrier pastes in combination with moisturizing and healing creams and proper fixation of systems to collect intestinal contents enabled regression of dermatitis, provided patient mobility and accurate measurement of the amount of intestinal output.

In 22 (36.1 %) patients with incomplete ECFs, located in a flat wound without maceration and dermatitis, loss of intestinal discharge less than 150 mL per day, the method of daily dressings was used. Active drainage of the fistula area was required in one (1.6 %) patient with ECFs located in a flat wound and significant manifestations of dermatitis. For him the “in the air stream” drainage was used with application of a two-channel drainage tube.

In two (3.3 %) patients with incomplete ECFs, obturators were used, which significantly reduced the amount of intestinal chyme loss through the fistula. Active drainage was the main method of wound care in EAFs, which was performed in 17 (63.0 %) of 27 patients.

U-shaped Chaffin drainage was used in one (3.7 %) patient with a deep open wound into which an unformed duodenal fistula opened (Fig. 5).

In six (22.2 %) patients, the EAFs were located at the bottom of a deep cavity, whose wall tissues had reached the second phase of the wound process, and the skin edges were not infiltrated and mobile, which allowed creating a tight space by suturing the skin edges of the wound over the fistula and providing aspiration drainage with a medical multichannel silicone tube through a contrinsicion (Fig. 6).

“In the air stream” drainage was used in five (18.5 %) patients with EAFs (Fig. 7). The wound surface was covered with gauze pads or self-adhesive film. In two (7.4 %) patients, the EAFs opened into a deep cavity, and the wound was in first phase of the wound process and had infiltrated edges. In such a case, “in the air stream” drainage with a Chaffin drainage tube was applied. In two (7.4 %) patients, “in the air stream” drainage was inadequate due to thick intestinal discharge, which required flow-through drainage with Kanshin double-lumen drainage. In one (3.7 %) case the method of drainage of the afferent loop was applied. In two (7.4 %) patients with EAFs, vacuum therapy (VAC-therapy) was used as a temporary measure. Both patients had multiple ECFs located deep in the wound. In one (3.7 %) case in a patient with two ECFs located more than 100 cm



Figure 4. A Foley catheter is inserted into the efferent intestine loop for “distal feeding”

Рисунок 4. Катетер Фоля установлен в отводящую кишку для «дистального» питания»

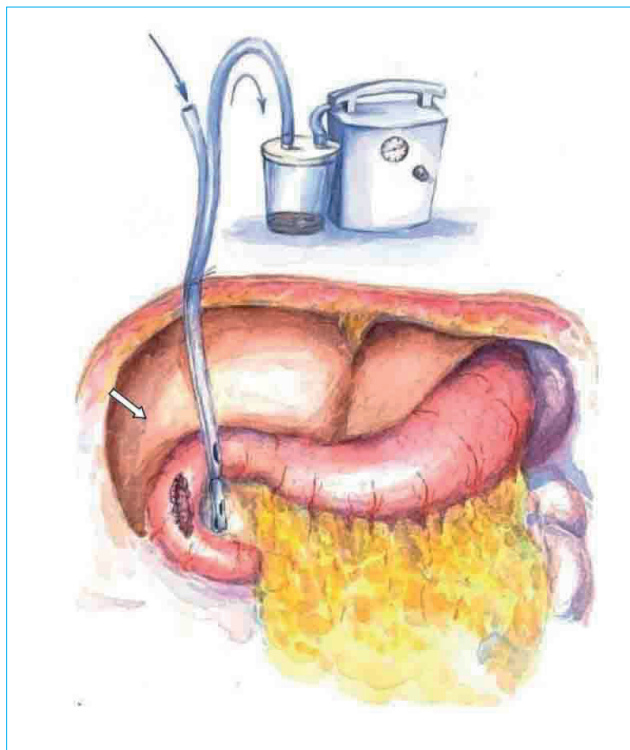


Figure 5. A U-shaped Chaffin drain is inserted into a deep wound into which a duodenal fistula opens

Рисунок 5. У-образный дренаж Чаффина установлен в глубокую рану, в которую открывается дуоденальный свищ

from each other according to X-ray fistulography the technique of “prosthetics” of intestinal passage using corrugated tubes was used (Fig. 8). In seven (25.9 %) patients with EAFs, barrier agents were used in combination with intestinal content collection devices (ostomy bags).

Based on our experience, we have identified several basic points used in local treatment of patients with enteric fistulas (EF):

- 1) any method of draining the EF's zone requires constant monitoring of the proper functioning of the drainage system;
- 2) the number of pads that cover the wound in the area of the fistula should be minimal (no more than 2–3);
- 3) hydrogel dressings can be used to protect granulation tissue and prevent drying;
- 4) when performing local treatment of intestinal fistula adjacent to the wound, it is unacceptable to undertake its suturing (even if it is point-sized).

Second stage — reconstructive surgery

Several basic surgical techniques were used during surgical interventions, which helped to avoid intraoperative complications and improve the treatment results of patients with ECFs [10, 11].



Figure 6. The skin edges of the wound were sutured. Active aspiration drainage was inserted into the fistula area through the contraincision (white arrow). A Foley catheter was inserted into the diverting loop of the intestine for “distal feeding” (yellow arrow)

Рисунок 6. Кожные края раны ушиты. Дренаж на активной аспирации установлен в область свища через контрапертуру (белая стрелка). Катетер Фолея введен в отводящую петлю кишки для «дистального питания» (желтая стрелка)

1. Previous incisions were used for surgical access, and ligatures, granulomas, or mesh alloplastic materials, if used, were completely excised. No anterior abdominal wall incisions outside the existing defects were made.

2. External “rosettes” of ECFs located along the midline of the abdomen were isolated during excision of the postoperative scar. The fistulas in the place of previous drainage tubes were dissected from the abdominal cavity after mobilization of the intestinal loops.

3. After excision of the postoperative scar, the intestinal loops adjacent to the incision line were exposed, aiming to “reach” the parietal peritoneal sheet and mark the “layer” between the visceral and parietal sheets.

4. In case of massive rough visceral-parietal and visceral-visceral adhesions, the mobilization technique “from inside to outside” was used [12].

5. During mobilization and adhesiolysis, sharp tissue dissection with scissors was used. The arising

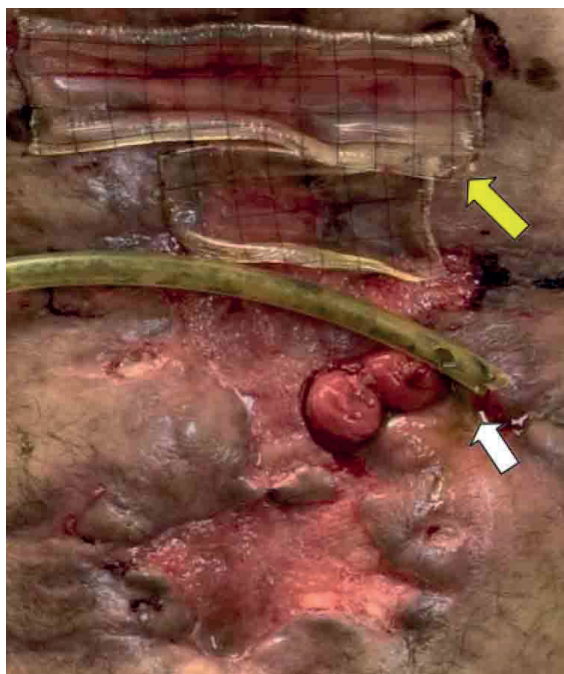


Figure 7. A variation of intestinal content aspiration in a flat wound: the drainage tube is located on the surface of the wound. The upper part of the wound is covered with a hydrogel dressing

Рисунок 7. Вариант аспирации кишечного содержимого при плоской ране: дренажная трубка расположена на поверхности раны. Верхняя часть раны укрыта гидрогелевой повязкой

bleeding was usually stopped by tampon compression or point bipolar coagulation.

6. Superficial lesions of the serous layer of the intestinal wall, inevitably occurring during adhesiolysis, were not sutured; when the lesion reached the submucosal layer, interrupted sutures were applied.

7. If intestinal perforation occurred, the hole was sutured with 4/0 or 5/0 monofilament resorbable thread. If multiple traumatic perforations of the small intestine were located close to each other or the mesentery was damaged at 3–4 cm or more, the damaged area was resected.

8. Resection of the intestine with fistula was performed with a few centimeters' distance from the fistula defect. An obligatory condition was the absence of inflammatory infiltration and scar deformation of the intestinal wall in the area of fistula intersection.

9. The method of anastomosis was selected based on the condition and diameter of the afferent and efferent loops. Preference was given to end-to-end anastomoses with 3/0 monofilament resorbable thread, 4/0 double-layered sutures.

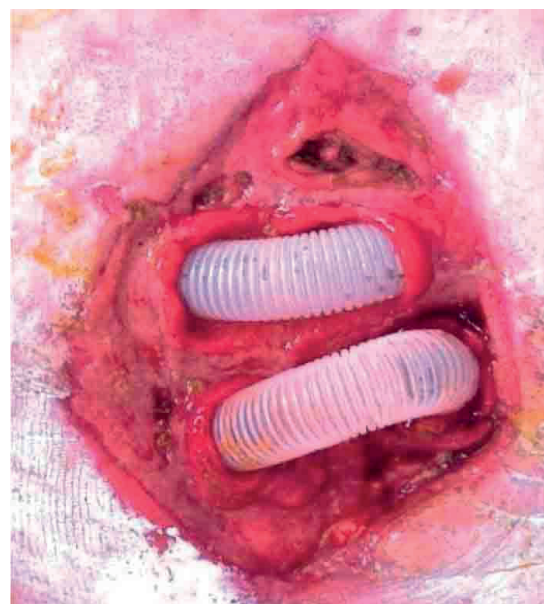


Figure 8. The use of corrugated tubes to transfer intestinal contents from the afferent to the efferent intestinal loop

Рисунок 8. Использование гофрированных трубок для перевода кишечного содержимого из приводящей в отводящую петлю кишки

Results

Since a significant part of patients with unformed EAFs were admitted to the National Medical Research Center of Surgery in a severe condition, the results of the complex treatment of patients with ECFs and EAFs were analyzed separately.

Enteroatmospheric fistulas (EAFs)

Among 27 patients with EAFs, urgent operations were performed in three (11.1 %) patients in whom fistulas opened into the abdominal cavity and were accompanied by peritonitis. In the other cases, the operations were performed after a short-term intensive preoperative preparation.

The main type of radical surgical interventions in patients with EAFs – resection of the small intestine the fistula with the formation of entero-entero anastomosis was performed in 17 (63.0 %) patients.

In four (14,8 %) patients with the remaining length of the small intestine less than 100 cm in the absence of infiltrative-inflammatory changes of the intestinal wall, an economic marginal resection of the small intestine wall with fistula and its further suturing with double-layer sutures was performed.

Three (11.1 %) patients with multiple fistulas of the small intestine, located on different loops at a distance of more than 30 cm between the fistulas, were resected with fistulas followed by anastomosis.

In three (11.1 %) patients, technical difficulties (rough adhesions, not completely resolved inflammatory tissue infiltration, massive conglomeration of intestinal loops with fistulas) were revealed during surgical intervention, which did not allow resection of compromised part of the small intestine. In this regard, an operation was performed to "turn off" the intestinal segment with fistula.

During this intervention, the loops of small intestine leading (afferent loop) and diverting (efferent) to the "fistulous" mass were identified. After that, the intestine leading to the fistula was transected, and the intestinal stump from the side of the fistula was sutured. The intestine diverting from the fistula was also transected and led to the abdominal wall as an enterostoma. The afferent and efferent loops of the small intestine in regard to the "disconnected" conglomerate were anastomosed with each other. The abdominal wall wound was sutured by its own tissues, with rare sutures to the disconnected conglomerate (Fig. 9, 10).

As a result of the described operation, physiological passage of intestinal contents was restored, and mucosal fistulas were formed. After 5–6 months, the previously disconnected intestinal conglomerate was removed.

The median total duration of operations in patients with EAFs was 175 min (50 min; 505 min).

Median intraoperative blood loss was 150.0 mL (0 mL; 1700 mL). The maximum blood loss was 1700 mL in a patient with multiple EAFs. Hemotransfusion was performed perioperatively in five patients.

None of the patients had intraoperative complications.

In the postoperative period in patients with EAFs, complications occurred in 13 (48.1 %) cases. According to Clavien – Dindo classification (2009), postoperative complications in patients with EAFs were categorized as follows: eight cases were referred to complications of I–II grade (partial anastomotic leak with formation of external fistula, postoperative wound abscesses erosions of gastric mucosa, gastroparesis, lower lobe pneumonia); two cases – of grade IIIa (partial anastomotic leak with formation of fluid collection, which required ultrasound-guided drainage; intestinal bleeding from an acute ulcer the terminal ileum – X-ray endovascular occlusion of the intestinal artery was performed). There were three complications of grade IIIb – partial anastomotic leak, perforation of the deserosed part of the small intestine, which required relaparotomy or revision of the postoperative wound.

No lethal outcomes among patients with EAFs have been recorded.

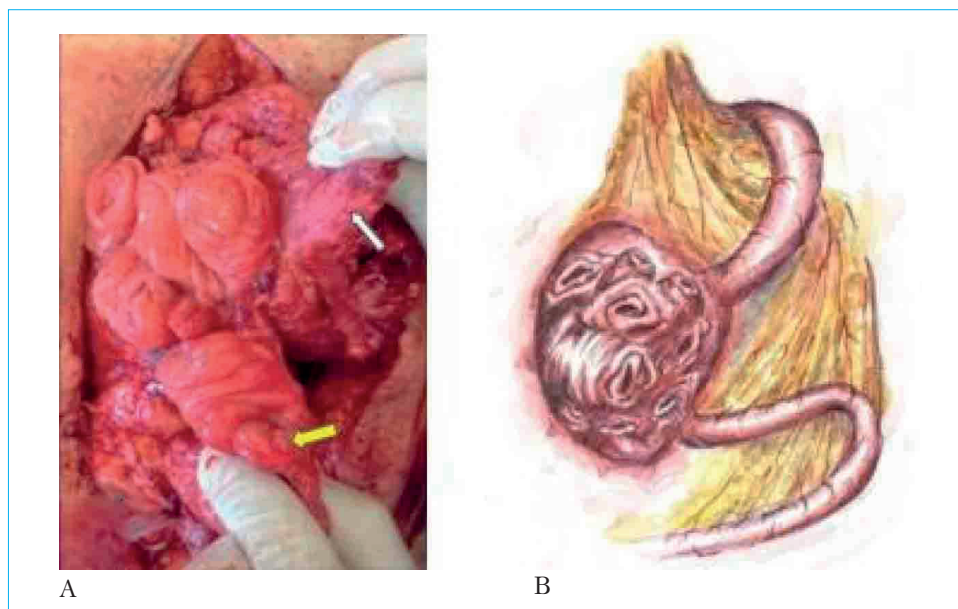


Figure 9. Operation of "turning off" a segment of the intestine with fistulas: A – intraoperative photograph (intestinal conglomerate, carrying fistulas, partially mobilized, afferent and efferent loops identified); B – the scheme of the operation

Рисунок 9. Операция «выключения» сегмента кишки со свищами: А – операционная фотография – кишечный конгломерат, несущий свищи, частично мобилизован, идентифицированы приводящая и отводящая петли; В – схема операции

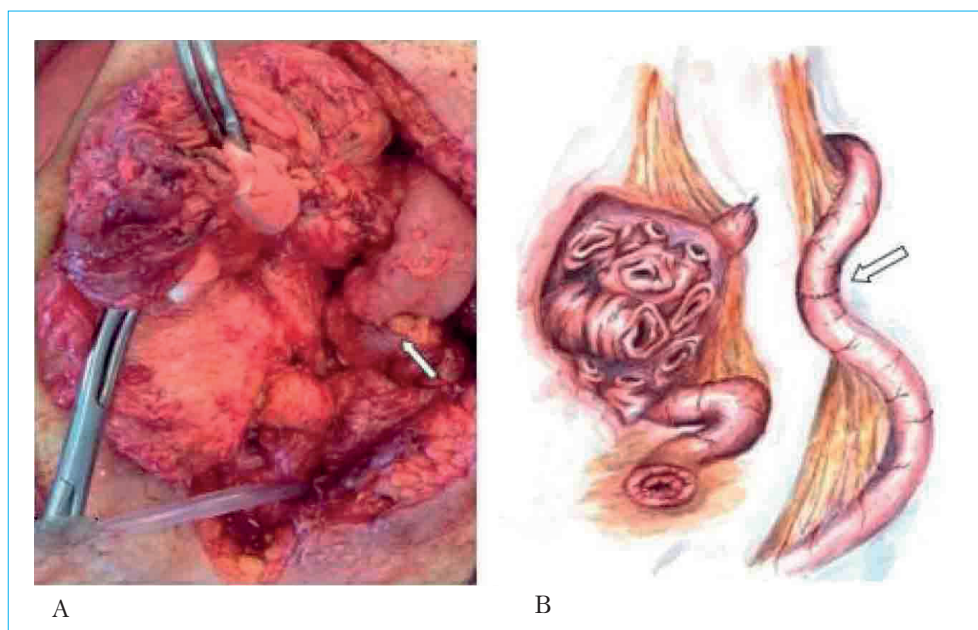


Figure 10. An end-to-end anastomosis is formed between the driving and diverting loops in relation to the “disconnected” conglomerate: A — intraoperative photograph; B — the scheme of the operation

Рисунок 10. Между приводящей и отводящей петлями, по отношению к «отключенному» конгломерату, сформирован анастомоз «конец в конец»: А — операционная фотография, В — схема операции

Enterocutaneous fistulas (ECFs)

Among 61 (69.4 %) patients with ECFs, 54 (88.6 %) patients underwent resection of the small intestine with fistulas and the formation of entero-entero anastomosis.

Three (4.9 %) patients with multiple fistulas of the small intestine located in different loops and with the distance between fistulas over 30 cm underwent small intestine resection with fistulas and excision of intestinal fistula with suturing of the formed defect.

In three (4.9 %) patients with the length of the remaining small intestine less than 100 cm, marginal resection of the small intestine wall with fistula and its further suturing by double-layered suturing was performed.

In one (1.6 %) patient with multiple formed DCS, intraoperatively after resection of the proximal loop carrying a functioning high complete fistula, significant infiltration of the intestinal wall in the area of the distal conglomerate of small intestinal loops carrying fistulas was detected. Therefore, we performed an operation aimed at “disconnecting” the conglomerate of small intestine loops with fistulas. After three months — radical surgical intervention (removal of “disconnected” conglomerate of small intestine loops, carrying fistulas) was performed.

The median total duration of operations in patients with ECFs was 130 min (30 min; 370 min).

Median intraoperative blood loss was 100.0 mL (0 mL; 2000 mL). Maximum blood loss was 2000 mL in a patient with autoimmune liver cirrhosis and

portal hypertension. Hemotransfusion was performed perioperatively in two patients.

None of the patients had intraoperative complications. Postoperative complications were recorded in 36 (59.0 %) patients.

In the postoperative period, complications occurred in 25 (41.0 %) cases in patients with ECFs. According to Clavien — Dindo classification (2009), postoperative complications in patients with ECFs were categorized as follows: 10 patients were referred to complications of grade I–II (partial anastomotic leak with formation of external fistula, wound abscess, erosions of gastric mucosa, gastroparesis, lower lobe pneumonia); one case — of grade IIIa (partial anastomotic leak with formation of fluid collection — ultrasound-guided drainage). There were 11 complications of grade IIIb — partial anastomotic leak, small intestine perforation, early adhesive intestinal obstruction, intra-abdominal bleeding, suppuration of subhepatic space hematoma, perforation of a giant gastric fundus ulcer with formation of a gastro-bronchial fistula, which required relaparotomy and revision of the postoperative wound. In three patients there were complications of grade IV–V — multiple organ dysfunction syndrome (MODS), sepsis resulting in death.

Postoperative complications and mortality according to Clavien — Dindo classification (2009) are presented in Table 2.

Three (3.4 %) patients with ECFs died from complications unrelated to the underlying disease and surgical interventions performed.

Table 2. Postoperative complications and mortality in ECFs patients according to the Clavien – Dindo (2009) classification

Таблица 2. Послеоперационные осложнения и летальность больных ТКС согласно классификации Clavien – Dindo (2009 г.)

Grade Степень осложнений	Number of complications, Кол-во, n = 38 (43.2 %)
I–II (wound abscess, gastroparesis, pneumonia erosions of gastric mucosa) I–II (нагноение послеоперационной раны, гастростаз, пневмония, эрозии слизистой оболочки желудка)	18 (20.4 %)
IIIa (partial anastomotic leak, acute ulcer bleeding) IIIa (частичная несостоятельность межкишечного анастомоза, желудочное кровотечение из острых язв)	3 (3.4 %)
IIIb (anastomotic leak, intraabdominal bleeding, early adhesive intestinal obstruction, small intestinal perforation) IIIb (несостоятельность межкишечного анастомоза, внутрибрюшное кровотечение, ранняя спаечная кишечная непроходимость, перфорация тонкой кишки)	14 (15.9 %)
IV–V, mortality (stroke, MODS on the background of giant peptic ulcer perforation with formation of gastrobronchial fistula, hepatic failure on the background of HbV-infection (HbSAg – positive) IV–V, летальность (ОНМК, СПОН на фоне перфорация гигантской язвы дна желудка с формированием гастроbronхального свища, печеночная недостаточность на фоне HbV-инфекции (HbSAg – положительный)	3 (3.4 %)

Discussion

The development of intestinal fistula (IF) in the postoperative period terrifies the patient and depresses the surgeon. This complication dramatically worsens the patient's well-being and condition, and the doctor is realizing that there is a real threat to "lose" the patient. As recently as 15–20 years ago, surgeons tried to save the patient's life with early operation, which often ended sadly [10]. With the possibility of providing complete parenteral nutrition and the use of effective nutrient mixtures, the tactics of IF treatment have changed fundamentally. At present, there is no doubt about the need for prolonged preoperative preparation of these patients, up to the formation of a formed, or enterocutaneous fistula (ECF), when inflammatory changes in the intestine are completely eliminated, which occurs, as a rule, after three months of treatment [11].

Preparing a patient for surgery is not an easy task. At any moment, even in a satisfactory condition, sepsis can break out, and severe pneumonia

can join, which requires constant professional medical supervision and laboratory monitoring. The most difficult situation arises with high-output EAF, requiring absolute starvation and exclusion of fluid intake, which reduces the volume of intestinal content output through the fistula. Nevertheless, persisting chyme losses require constant replacement, which is difficult to achieve, especially in a conventional surgical hospital.

Conclusion

The method of two-stage treatment of patients with small intestinal fistulas improved the results and reduced the mortality rate to 3.4 %, and the described technical aspects of reconstructive interventions helped to completely avoid intraoperative complications. Treatment of patients with enterocutaneous fistulas is a complex, labor-intensive task and should be performed in specialized centers involving a multidisciplinary team of specialists.

References / Литература

1. Мельников А.В. Клиника и профилактика свищей желудка и кишечника у раненных в брюшную полость. Л.: Изд-во Воен.-мор. мед. акад.; 1947:65–82. [Melnikov A.V. Clinic and prevention of fistulas of the stomach and intestines in the wounded in the abdominal cavity. Leningrad: Naval Medical Academy Publ.; 1947:65–82. (In Russ.)].
2. Базаев А.В., Пузанов А.В., Петров С.В., Захаров А.Г. Лечение множественных свищей желудочно-кишечного тракта. Нижегородский медицинский журнал. 2005;4:119–20. [Bazaev A.V., Puzanov A.V., Petrov S.V., Zaharov A.G. Treatment of multiple fistulas of the gastrointestinal tract. *Nizhny Novgorod Medical Journal*. 2005;4:119–20. (In Russ.)].
3. Белоконев В.И., Измайлов Е.П. Диагностика и лечение свищей желудочно-кишечного тракта. Самара: ГП «Перспектива»; 2005. [Belokonov V.I., Izmaylov E.P. Diagnostic and treatment of fistulas of gastrointestinal tract. Samara: GP "Perspektiva"; 2005 (In Russ.)].
4. Грицаенко А.И., Иштуков Р.Р., Гараев М.Р. Совершенствование методов лечения свищей тонкой кишки. Креативная хирургия и онкология. 2013;1–2:57–60. [Gritsaenko A.I., Istukov R.R., Garaev M.R. Improving the methods of treatment of fistulas of the small intestine. *Creative surgery and oncology*. 2013;1–2:57–60. (In Russ.)]. DOI: 0.24060/2076-3093-2013-0-1-2-57-60
5. Berry S.M., Fischer J.E. Classification and pathophysiology of enterocutaneous fistulas. *Surg Clin North Am*. 1996;76(5):1009–18. DOI: 10.1016/s0039-6109(05)70495-3
6. Ortiz L.A., Zhang B., McCarthy M.W., Kaafarani H.M.A., Fagenholz P., King D.R., et al. Treatment of enterocutaneous fistulas, then and now. *Nutr Clin Pract*. 2017;32(4):508–15. DOI: 10.1177/0884533617701402
7. Kumpf V.J., de Aguilar-Nascimento J.E., Diaz-Pizarro Graf J.I., Hall A.M., McKeever L., Steiger E., et al.; FELANPE; American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. ASPEN-FELANPE Clinical Guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41(1):104–12. DOI: 10.1177/0148607116680792
8. Берелавичус С.В., Стручков В.Ю., Ахтанин Е.А. Консервативный этап лечения больных с тонкокишечными свищами. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020;(6):98–103. [Berelavichus S.V., Struchkov V.Y., Akhtanin E.A. Management of patients with enterocutaneous fistulae. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;(6):98–103. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202006198
9. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. DOI:10.1001/jama.2016.0287
10. Кригер А.Г., Звягин А.А., Королев С.В., Жуков А.О., Кочатков А.В., Божьева Е.И. и др. Хирургическое лечение несформированных тонкокишечных свищей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2011;7:4–13. [Kriger A.G., Zviagin A.A., Korolev S.V., Zhukov A.O., Kochatkov A.V., Bozh'eva E.I., et al. Surgical treatment of the unformed intestinal fistulae. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2011;7:4–13. (In Russ.)].
11. Кригер А.Г., Кубышкин В.А., Берелавичус С.В., Горин Д.С., Калдаров А.Р., Гогия Б.Ш. и др. Хирургическое лечение больных с тонкокишечными свищами. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015;12:86–95. [Kriger A.G., Kubyshekin V.A., Berelavichus S.V., Gorin D.S., Kaldarov A.R., Gogia B.Sh., et al. Surgical treatment of patients with small bowel fistulas. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2015;12:86–95. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia20151286-95
12. Кригер А.Г., Аляутдинов Р.Р., Ахтанин Е.А., Берелавичус С.В., Гогия Б.Ш., Горин Д.С. и др. Комплексное лечение кишечным свищей: методическое руководство. Под ред. А.Г. Кригера. М., 2019. [Kriger A.G., Alyautdinov R.R., Akhtanin E.A., Berelavichus S.V., Gogia B.Sh., Gorin D.S., et al. Complex treatment of intestinal fistulas: Methodological guide. Ed by A.G. Kriger. Moscow; 2019. (In Russ.)].

Information about the authors

Vladimir Yu. Struchkov* — Cand. Sci. (Med.), Head of the Methodological Accreditation and Simulation Center, Surgeon of the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. Contact information: doc.struchkov@gmail.com; 115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1555-1596>

Stanislav V. Berelavichus — Dr. Sci. (Med.), First Deputy Director, Chief Physician, Multidisciplinary Medical Center of the Central Bank of the Russian Federation. Contact information: berelav@mail.ru; 117593, Moscow, Sevastopolsky ave., 66. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>

Evgeniy A. Akhtanin — Cand. Sci. (Med.), Researcher at the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky. Contact information: akhtanin.evgenii@mail.ru; 115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1543-6419>

Сведения об авторах

Стручков Владимир Юрьевич* — кандидат медицинских наук, начальник методического аккредитационно-симуляционного центра, врач-хирург отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: doc.struchkov@gmail.com; 115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1555-1596>

Берелавичус Станислав Валерьевич — доктор медицинских наук, первый заместитель директора, главный врач многопрофильного медицинского центра Центрального Банка РФ. Контактная информация: berelav@mail.ru; 117593, г. Москва, Севастопольский просп., 66. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8727-6111>

Ахтанин Евгений Александрович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: akhtanin.evgenii@mail.ru; 115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1543-6419>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

David S. Gorin — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: davidc83@mail.ru;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6452-4458>

Alexander I. Burmistrov — Specialist of the Methodological Accreditation and Simulation Center, Resident Doctor of the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: aibur3619@gmail.com;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8853-3394>

Mikhail V. Dvukhzhilov — Chief Specialist of the Methodological Accreditation and Simulation Center, Postgraduate Doctor at the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: dr.dvukhzhilov@mail.ru;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-7465>

Alexander A. Goev — Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher at the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: a_goev@mail.ru;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9526-4604>

Pavel V. Markov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Abdominal Surgery, National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky.
Contact information: pvmarkov@mail.ru;
115093, Moscow, B. Serpukhovskaya str., 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-5676>

Andrey G. Kriger — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher at the Laboratory of Surgical Technologies in Oncology of the Research Department of Surgery, Urology, Gynecology and Invasive Technologies in Oncology, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; Professor of the A.S. Ermolov Department of Emergency and General Surgery, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: krigerandreyg@mail.ru;
117997, Moscow, Profsoyuznaya str., 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Горин Давид Семенович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России.
Контактная информация: davidc83@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6452-4458>

Бурмистров Александр Игоревич — специалист методического аккредитационно-симуляционного центра, врач-ординатор отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: aibur3619@gmail.com;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8853-3394>

Двухжилов Михаил Вячеславович — главный специалист методического аккредитационно-симуляционного центра, врач-аспирант отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr.dvukhzhilov@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-7465>

Гоев Александр Александрович — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: a_goev@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9526-4604>

Марков Павел Викторович — доктор медицинских наук, заведующий отделением абдоминальной хирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pvmarkov@mail.ru;
115093, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, 27.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9074-5676>

Кригер Андрей Германович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории хирургических технологий в онкологии научно-исследовательского отдела хирургии, урологии, гинекологии и инвазивных технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры неотложной и общей хирургии имени профессора А.С. Ермолова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: krigerandreyg@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4539-9943>

Submitted: 27.01.2023 Accepted: 09.07.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 27.01.2023 Принята: 09.07.2023 Опубликовано: 30.08.2023



Современные возможности применения лактулозы в клинической практике

А.А. Шептулин

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

Цель: представить обзор современных данных литературы о возможностях применения лактулозы в клинической практике.

Основные положения. Лактулоза является синтетическим дисахаридом, относящимся к классу осмотических слабительных. Официально разрешенными показаниями к ее назначению в Российской Федерации служат: функциональный запор (в том числе у детей, лиц пожилого и старческого возраста, беременных и женщин в послеродовом периоде), обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника, необходимость смягчения консистенции кала при геморрое и трещинах заднего прохода, после операций на толстой кишке и аноректальной области, а также печеночная энцефалопатия. Другие показания включают в себя подготовку к колоноскопии, лечение и профилактику нарушений состава кишечной микробиоты, профилактику запоров у онкологических больных, получающих наркотические анальгетики, а также у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Заключение. Лактулоза является высокоэффективным и безопасным препаратом, сочетающим осмотический слабительный эффект с активным пребиотическим действием, широко применяющимся в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: лактулоза, функциональный запор, обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника, печеночная энцефалопатия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А. Современные возможности применения лактулозы в клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-70-75>

Modern Possibilities of Using Lactulose in Clinical Practice

Arkadiy A. Sheptulin

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

Aim: to present an overview of current literature data on the possibilities of application of lactulose in clinical practice.

Key points. Lactulose is a synthetic disaccharide belonging to the class of osmotic laxatives. Officially permitted indications for its appointment in Russian Federation are functional constipation (including in children, the elderly and senile, pregnant women and women in postpartum period), an obstipation type of irritable bowel syndrome, the need to soften the consistency of feces in hemorrhoids and anal fissures, after operations on the colon and anorectal area, as well as hepatic encephalopathy. Other indications include preparation for colonoscopy, treatment and prevention of disorders of the intestinal microbiota, prevention of constipation in oncological patients receiving narcotic analgesics, as well as patients on artificial lung ventilation.

Conclusion. Lactulose is a highly effective and safe drug, which combines osmotic laxative effect with expressed prebiotic action and is used in a wide clinical practice.

Keywords: lactulose, functional constipation, obstipation type of irritable bowel syndrome, hepatic encephalopathy

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Sheptulin A.A. Modern Possibilities of Using Lactulose in Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-70-75>

Лактулоза (4-О-β-D-галактопиранозил-D-фруктоза), относящаяся к группе осмотических слабительных препаратов, представляет собой синтетический дисахарид, состоящий из остатков молекул фруктозы и галактозы, который не расщепляется

пищеварительными ферментами тонкой кишки и попадает в толстую кишку в неизменном виде. В просвете толстой кишки происходит ее расщепление сахаролитическими бактериями с образованием короткоцепочечных жирных кислот (молочной,

масляной, уксусной, пропионовой), которые снижают рН содержимого толстой кишки и повышают осмотическое давление в ее просвете, что приводит к переходу воды в просвет толстой кишки, увеличению объема кишечного содержимого и его более мягкой консистенции, стимуляции перистальтики и в итоге обеспечивает слабительный эффект [1].

Наиболее частыми показаниями к применению лактулозы служат *первичный (идиопатический, функциональный) запор и обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника (СРК)*, а также вторичные запоры, возникающие при различных заболеваниях и приеме некоторых лекарственных препаратов. Как слабительный препарат лактулоза применяется в клинической практике с 1959 г., и ее свойства за прошедший период были хорошо изучены. Работы последних лет подтвердили высокую эффективность и безопасность лактулозы в лечении пациентов с запорами.

Так, двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное в Японии, подтвердило достоверно более высокую частоту актов дефекации при применении лактулозы по сравнению с плацебо при слабой выраженности побочных эффектов и сравнительно редком возникновении диареи [2]. Результаты рандомизированного многоцентрового исследования, включавшего 363 пациента с функциональными запорами, показали, что эффективность применения в течение 4 недель лактулозы, покрытой парафином, была сопоставима с таковой при применении полиэтиленгликоля (ПЭГ) [3].

Большое внимание уделяется применению лактулозы при лечении функциональных запоров у *детей*. Y. Cao et al. [4] сравнили эффективность использования у детей в течение 6 недель лактулозы в дозе 5 мл в день и плацебо в лечении хронического запора. Лактулоза достоверно увеличивала частоту стула ($p < 0,01$) и улучшала его консистенцию ($p < 0,01$). При этом частота побочных эффектов в обеих группах не различалась.

U. Poddar et al. [5] наблюдали 316 детей с функциональными запорами (средний возраст — 44 месяца), получавших лактулозу или ПЭГ. Эффект оценивался через 3 месяца. Эффективность обоих препаратов была сходной. R. Velvizhy et al. [6] показали, что в Индии при лечении запоров у детей основное место в арсенале слабительных средств занимают лактулоза и ПЭГ, которые назначаются соответственно в 26,8 и 24,6 % случаев, что свидетельствует о большем предпочтении лактулозы.

Как известно, важным аспектом проблемы запоров является их значительная распространенность в *пожилом возрасте* (20–36 %) и ассоциация с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор опубликованных работ свидетельствует о том, что лактулоза может применяться в лечении запоров у лиц пожилого возраста [7]. В 2021 г. в «Российском журнале гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии» было опубликовано согласованное мнение

экспертов: гастроэнтерологов (В.Т. Ивашкин и др.), колопроктологов (П.В. Царьков и др.), геронтологов (Ю.В. Котовская и др.), кардиологов (Ю.Н. Беленков), касающееся диагностики и лечения запоров в пожилом возрасте, которые пришли к заключению о том, что применение лактулозы у больных пожилого и старческого возраста эффективно и безопасно [8].

Актуальным остается вопрос лечения запоров у *беременных* — у них частота возникновения данной проблемы достигает 40 %. Лактулоза считается в таких случаях препаратом выбора [9]. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) официально разрешило применение лактулозы при беременности, поскольку данный препарат, позволяя справиться с запором, не оказывает побочных эффектов в отношении матери и плода.

Применение лактулозы показано и при лечении запоров у женщин в *послеродовом периоде*. P. Huang et al. [10] изучали эффективность и безопасность перорального приема лактулозы в лечении запоров в послеродовом периоде. Женщины получали лактулозу в дозе 15 мл 1 раз в день, а затем поддерживающую дозу 5–15 мл в день в зависимости от эффективности. С помощью опросника SF-36 оценивалось качество жизни. Лечение продолжалось в течение 6 недель. В группе пациенток, получавших лактулозу, по сравнению с женщинами контрольной группы, которым не назначался данный препарат, запоры исчезали быстрее ($p < 0,05$), короче была продолжительность акта дефекации ($p < 0,05$), наблюдалось большее число дней с отсутствием запоров ($p < 0,05$) и отмечались достоверно лучшие показатели качества жизни по шкале SF-36 ($p < 0,05$).

S. Meng et al. [11] провели рандомизированное контролируемое исследование эффективности применения лактулозы при лечении запоров в послеродовом периоде. Женщины основной группы (100 человек) получали лактулозу в дозе 20 мл 2 раза в день в течение 4 недель, больные контрольной группы — адекватный питьевой режим, диету и соответствующие тренировочные упражнения. Эффективность лечения в основной и контрольной группах отмечалась, соответственно, в 92 и 21 % случаев, а частота рецидивов запоров при наблюдении пациенток в течение 120 дней составила 4 и 18 % ($p < 0,001$), что свидетельствовало об очень хорошем отдаленном эффекте препарата.

Результаты многоцентрового исследования, включавшего анализ результатов опроса 4781 женщины, принимавших в послеродовом периоде лактулозу в течение 2 недель, привели к заключению, что на фоне лечения повышалась частота стула и уменьшалась продолжительность акта дефекации. При этом терапевтический эффект сохранялся и после окончания терапии [12].

Общепризнанными показаниями для назначения лактулозы служат также необходимость

размягчения стула при *геморрое, трещинах заднего прохода, после операций на толстой кишке и области анального отверстия*.

Большое число исследований посвящено эффективности применения лактулозы с целью лечения и профилактики *печеночной энцефалопатии*, частота которой при циррозах печени достигает 70 % [13]. Под печеночной энцефалопатией (ПЭ) понимают комплекс потенциально обратимых нервно-психических нарушений, возникающих в результате печеночной недостаточности и/или портосистемного шунтирования крови [14]. Ведущим фактором ее развития является неспособность печени переводить аммиак, образующийся в кишечнике, в мочевины, вследствие чего повышается его концентрация в крови, что вызывает последующее повреждение нейронов и развитие неврологических нарушений.

В зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений ПЭ делится на скрытую (латентную, минимальную), которая обнаруживается при применении специальных психометрических тестов и координационных задач (выкладывание звезды из 6 спичек, тест связывания чисел), и явную (манифестную), протекающую в начальных стадиях с нарушением сна, ослаблением внимания, депрессией или эйфорией, расстройствами памяти, хлопающим тремором (астериксис) и характеризующуюся в конечной стадии ступорозным состоянием, спутанностью мыслей, угнетением болевых рефлексов и развитием комы.

Образующиеся в процессе расщепления лактулозы в кишечнике короткоцепочечные жирные кислоты препятствуют росту патогенных бактерий, образующих аммиак, а ее слабительный эффект приводит к удалению из кишечника азотсодержащих веществ. Кроме того, в кислой среде кишечного содержимого, образующейся при приеме лактулозы, аммиак (NH_3) переходит в ионы аммония (NH_4^+), отлакающиеся плохой всасываемостью [15].

Эффективность лактулозы изучалась как при скрытой, так и при явной форме ПЭ. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование, проведенное в Китае в 11 госпиталях, показало, что применение лактулозы в течение двух месяцев достоверно устраняло проявления скрытой ПЭ по сравнению с контрольной группой и способствовало улучшению физического состояния больных [16]. Метаанализ 25 исследований, включавших 1563 больных с минимальной ПЭ, позволил сделать заключение, что лактулоза была единственным препаратом, устранявшим проявления минимальной ПЭ, предупреждающим развитие явных признаков ПЭ, снижающим уровень аммиака в организме, улучшающим качество жизни и не дающим существенных побочных эффектов [17].

Явная печеночная энцефалопатия ассоциируется с необходимостью госпитализации больных и повышенным риском возникновения летального исхода [18]. Обзор 8 работ показал, что лактулоза,

применявшаяся в виде монотерапии в лечении больных с явной ПЭ более 6 месяцев, уменьшала риск развития рецидивов ПЭ и снижала необходимость госпитализации таких пациентов [19].

Значимым фактором развития ПЭ у больных с циррозами печени служит желудочно-кишечное кровотечение. Проведенный систематический обзор работ, посвященных изучению эффективности лактулозы в предупреждении развития ПЭ у больных с циррозами печени, перенесших желудочно-кишечное кровотечение, показал, что частота возникновения ПЭ у больных, получавших лактулозу, составила 7 %, у не получавших ее — 26 % ($p = 0,01$) [20].

Ряд работ был посвящен изучению эффективности применения лактулозы при ПЭ в сравнении с местнодействующим антибиотиком рифаксимин, а также в комбинации с ним. Систематический обзор и метаанализ 16 исследований, включавших 1376 больных с явной ПЭ, получавших либо лактулозу, либо рифаксимин, показал, что лактулоза достоверно улучшала общее качество жизни пациентов, обусловленное состоянием здоровья, социальное функционирование, сон, тогда как терапевтический эффект рифаксимины был недостоверным [21].

М.А. Moneim et al. [22] обнаружили, что применение комбинации лактулозы и рифаксимины у больных с циррозом печени в исходе вирусного гепатита С с целью вторичной профилактики ПЭ в дозе 30–45 мл 3 раза в день и 400 мг 3 раза в день соответственно по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших монотерапию лактулозой, приводило к более продолжительной ремиссии ПЭ, составившей 18,84 и 14,00 недели соответственно ($p = 0,002$) и более низкой частоте рецидивов явной ПЭ (46 и 70 %; $p = 0,005$). Лактулоза в комбинации с рифаксимином снижала у больных с циррозом печени продукцию аммиака на 20 % [23]. Метаанализ 7 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 843 пациента с ПЭ, показал, что применение комбинации лактулозы и рифаксимины способствовало большему снижению смертности от ПЭ по сравнению с монотерапией лактулозой [24].

Однако более высокая эффективность комбинации применения лактулозы и рифаксимины по сравнению с монотерапией лактулозой была отмечена не во всех работах. Так, N.I. Butt et al. [25] наблюдали две группы больных с декомпенсированными хроническими заболеваниями печени по 65 человек в каждой. Одна из них получала в течение 10 дней 30 мл лактулозы 3 раза в день, другая — лактулозу в той же дозе в комбинации с рифаксимином по 550 мг 2 раза в сутки. Положительная динамика выраженности симптомов ПЭ оказалась сходной (соответственно, у 58,46 и 67,69 % больных; различия недостоверные, $p = 0,276$).

К. Ahire и А. Sonawale [26] сравнивали эффективность применения при явной ПЭ комбинации

лактолозы и рифаксимины и монотерапии лактулозой. В обеих группах была отмечена положительная динамика, касавшаяся ментального статуса, степени астерикуса, уровня аммиака в сыворотке крови, результатов теста связывания чисел, индекса ПЭ. Статистически достоверных различий в полученных результатах между обеими группами обнаружено не было. Наконец, S. Hasan et al. [27] наблюдали 96 пациентов с явной ПЭ и показали, что улучшение неврологического статуса при монотерапии лактулозой (особенно в начальных стадиях) было более выраженным, чем при применении комбинации лактулозы и рифаксимины.

С учетом неоднозначности полученных результатов более справедливой представляется точка зрения, которая рассматривает монотерапию лактулозой как терапию первой линии, а комбинацию лактулозы и рифаксимины — как схему лечения второй линии, к которой должны быть соответствующие показания [18]. Так, Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver) и Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases) рассматривают лактулозу как препарат первого выбора для лечения и профилактики эпизодически возникающей явной ПЭ. Рифаксимин добавляется для профилактики рецидивов явной ПЭ [28].

Все вышеперечисленные показания к назначению лактулозы считаются официально разрешенными в Российской Федерации. Приводимые ниже показания являются в нашей стране показаниями off-label, но считаются правомочными в ряде других стран.

Отмечено, что лактулоза в низких дозах может применяться как *пребиотик*, способствуя увеличению содержания в кишечнике бифидобактерий и лактобактерий, угнетая рост патогенных микроорганизмов (клубридий, сальмонелл, кампилобактера и др.) и укрепляя защитный барьер слизистой оболочки кишечника [29, 30].

Как известно, антибиотик азитромицин вызывает рост патогенных бактерий (в частности, стрептококков) в кишечнике. С использованием метода секвенирования 16S-рибосомальной РНК было показано, что одновременное применение лактулозы повышает содержание сахаролитических бактерий (лактобактерий, энтерококков, анаэробов) и препятствует в таких случаях колонизации кишечника оппортунистической патогенной микрофлорой [31]. Положительное воздействие лактулозы на кишечную микробиоту обуславливает также целесообразность ее применения у больных сахарным диабетом 2-го типа [32].

Рандомизированное контролируемое исследование, проведенное Н. Yuanchao et al. [33], показало, что добавление лактулозы к ПЭГ при *подготовке к колоноскопии* достоверно улучшало качество очищения толстой кишки и частоту последующего обнаружения аденом (особенно размерами

менее 5 мм) по сравнению с подготовкой к колоноскопии с помощью ПЭГ в комбинации с плацебо. Метаанализ 18 исследований, включавших 2274 пациентов, подтвердил, что подготовка к колоноскопии с использованием комбинации ПЭГ и лактулозы оказалась более качественной по сравнению с изолированным применением ПЭГ. Кроме того, в случаях использования комбинации ПЭГ и лактулозы у больных реже возникали боли в животе, тошнота и рвота [34]. В двух сравнительных исследованиях было показано, что по качеству подготовки к колоноскопии и переносимости лактулоза превосходит ПЭГ [35, 36].

Запоры часто возникают у больных, получающих *наркотические анальгетики*. Применение лактулозы в дозе 10 мл 2 раза в день эффективно предотвращало возникновение запоров у больных со злокачественными новообразованиями, получавших наркотические анальгетики в связи с выраженным болевым синдромом [37, 38].

Запоры также нередко оказываются серьезной проблемой у больных отделений интенсивной терапии, находящихся на *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ). Было показано, что у таких больных в случае назначения им лактулозы по сравнению с пациентами, не получавшими ее, отмечались достоверно более высокая частота актов дефекации в день (1,3 и 0,7 соответственно; $p < 0,0001$), достоверно меньший процент дней без дефекации (33,1 и 62,3 %; $p < 0,0001$), более выраженное снижение показателей Шкалы оценки последовательной органной недостаточности (SOFA) (–4 и –1 соответственно; $p = 0,036$) [39].

Нарушения функции кишечника являются частым осложнением ранней стадии *острого панкреатита*. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном у 73 больных со средней формой острого панкреатита, было отмечено, что на фоне применения лактулозы функция кишечника улучшалась через 7 дней лечения. При этом снижался уровень воспалительных цитокинов в сыворотке, уменьшался индекс проницаемости слизистой оболочки кишечника, повышалось содержание бифидобактерий и уровень короткоцепочечных жирных кислот [40].

К преимуществам лактулозы относятся высокий профиль безопасности (в частности, отсутствие лекарственного взаимодействия, что является особенно важным у коморбидных пациентов), а также возможность длительного применения.

Таким образом, помимо официально разрешенных показаний к назначению лактулозы в Российской Федерации, к которым относятся функциональный запор (в том числе у детей, пожилых людей, беременных и женщин в послеродовом периоде), обстипационный вариант СРК, необходимость смягчения консистенции кала при геморрое и трещинах заднего прохода, после операций на толстой кишке и аноректальной области, планируются к регистрации ряд показаний (подготовка

к колоноскопии, нарушения состава кишечной микробиоты, профилактика запоров у онкологических больных, получающих наркотические анальгетики, а также у пациентов, находящихся на ИВЛ).

Возможно, что со временем, с учетом высокой эффективности и безопасности лактулозы, эти показания также перейдут в разряд официально разрешенных на территории России.

Литература / References

1. Pranami D., Sharma R., Pathak H. Lactulose: A prebiotic, laxative and detoxifying agent. *Drugs Ther Perspect.* 2017;33(5):228–33. DOI: 10.1007/s-40267-017-0386-z
2. Kasugai K., Iwai H., Kubayama N., Yoshikawa A., Fukudo S. Efficacy and safety of a crystalline lactulose preparation (SK-1202) in Japanese patients with chronic constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *J Gastroenterol.* 2019;54(6):530–40. DOI: 10.1007/s00535-018-01545-7
3. Piche T., Dapoigny M. Comparative efficacy and safety of lactulose plus paraffin vs polyethylene glycol in functional constipation: A randomised clinical study. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(8):923–32. DOI: 10.1177/2050640620937913
4. Cao Y., Liu S.-M. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13794. DOI: 10.1097/MD.00000000000013794
5. Poddar U., Singh S., Pawaria A., Srivastava A., Yachha S. Aetiological spectrum, clinical differentiation and efficacy of polyethylene glycol over lactulose in children with constipation: Experience of 316 cases. *Pediatr Child Health.* 2019;55(2):162–7. DOI: 10.1111/jpc.14099
6. Velvizhy R., Somasundaram G., Kawsalliya R.K., Pradha V., Dhivya R. Evaluation of management of functional constipation in children among South Indian population – cross sectional study. *J Pharm Negat.* 2022;13(6):2277–83. DOI: 10.47750/pnr.2022.13.S06.296
7. Pont L.G., Fisher M., Williams K. Appropriate use of laxatives in the older person. *Drugs Aging.* 2019;36(11):999–1005. DOI: 10.1007/s40266-019-00701-9
8. Ивашкин В.Т., Мнацаканян М.Г., Остапенко В.С., Погромов А.П., Нековаль В.М., Полужктова Е.А. и др. Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):7–20. [Ivashkin V.T., Mnatsakanyan M.G., Ostapenko V.S., Pogromov A.P., Nekoval V.M., Poluektova E.A., et al. Diagnosis and treatment of elderly and senile chronic constipation: An expert consensus. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):7–20. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-7-20
9. Li H., Zhang P., Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: A randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med.* 2020;9(6):3785–92. DOI: 10.21037/apm-20-1674
10. Huang P., Gou W.L., Wang X.T., Ding Y.L., He J., Wang C.H. Lactulose oral solution for the treatment of postpartum constipation. *Regul Homeost Agents.* 2016;30(2):523–8.
11. Meng S., Pan Y., Deng Q., Wang L., Chang Q. Efficacy and safety of lactulose on the treatment of puerperal constipation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015;95(28):2288–90.
12. Zhou Y., Yang X., Fan L., Zhu Y., Jiang Y., Li Z., et al. Observations on the curative effect of lactulose for postpartum constipation based on a large sample study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19167–71.
13. Flamm S.L. Complications of cirrhosis in primary care: Recognition and management of hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci.* 2018;356(3):296–303. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.008
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.А. 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.)].
15. Elwir S., Rahimi R.S. Hepatic encephalopathy: An update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):142–51. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00069
16. Wang J.Y., Bajaj J.S., Wang J.B., Shang J., Zhou X.M., Guo X.L., et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *J Dig Dis.* 2019;20(10):547–56. DOI: 10.1111/1751-2980.12816
17. Dhiman R.K., Thumbaru K.K., Verma N., Chopra M., Rath S., Dutta U., et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):800–12.e25. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.047
18. Rahimi S., Brown K.A., Flamm S.L., Brown R.S. Overt hepatic encephalopathy: Current pharmacologic treatments and improving clinical outcomes. *Am J Med.* 2021;134(11):1330–8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.06.007
19. Hudson M., Schuchman M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: A review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(4):434–45. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001311
20. Aires F.T., Ramos P.T., Bernardo W.M. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(3):243–7. DOI: 10.1590/1806-9282.62.03.243
21. Moon A.M., Kim H.P., Jiang Y., Lupu G., Bissram J.S., Barritt A.S., et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of lactulose and rifaximin on patient-reported outcomes in hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol.* 2023;118(2):284–93. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002008
22. Moneim M.A., Abdelaziz D.H., Nagy Y.I., Baki A.A., Attia A.S., Sabry N. Rifaximin microbial resistance and its efficacy and safety as a secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14807. DOI: 10.1111/ijcp.14807
23. Eriksen P.L., Djernes L., Vilstrup H., Ott H. Clearance and production of ammonia quantified in humans by constant ammonia infusion – the effects of cirrhosis and ammonia-targeting treatments. *J Hepatol.* 2023;79(2):340–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.042
24. Fu J., Gao Y., Shi L. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267647. DOI: 10.1371/journal.pone.0267647
25. Butt N.I., Butt U.I., Kakar A.A.T.K., Malik T., Siddiqui A.M. Is lactulose plus rifaximin better than lactulose alone in the management of hepatic encephalopathy? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(2):115–7. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.02.115

26. Ahire K., Sonawale A. Comparison of rifaximin plus lactulose with the lactulose alone for the treatment of hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India*. 2017;65(8):42–6.
27. Hasan S., Datta S., Bhattacharjee S., Banik S., Saha S., Bandyopadhyay D. A randomized controlled trial comparing the efficacy of a combination of rifaximin and lactulose with lactulose only in the treatment of overt hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India*. 2018;66(1):32–6.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(3):807–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001
29. Karakan T., Tuohy K.M., Janssen-van Solingen G. Low-dose lactulose as a prebiotic for improved gut health and enhanced mineral absorption. *Front Nutr*. 2021;8:672925. DOI: 10.3389/fnut.2021.672925
30. Sakai Y., Seki N., Hamano K., Ochi H., Abe F., Masuda K., et al. Prebiotic effect of two grams of lactulose in healthy Japanese women: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Benef Microbes*. 2019;10(6):629–39. DOI: 10.3920/BM2018.0174
31. Nikolaou E., Kamilari E., Savkov D., Sergeev A., Zakharova I., Vogazianos P., et al. Intestinal microbiome analysis demonstrates azithromycin post-treatment effects improve when combined with lactulose. *World J Pediatr*. 2020;16(2):168–76. DOI: 10.1007/s12519-019-00315-6
32. Chu N., Ling J., Jie H., Leung K., Poon E. The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:956203. DOI: 10.3389/fendo.2022.956203
33. Yuanhao H., Xueping L., Tao L., Jianping N., Man M. The advantage of polyethylene glycol electrolyte solution combined with lactulose in patients with long interval preparation-to-colonoscopy. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(1):23–9. DOI: 10.5152/tjg.2020.18888
34. Zhang X., Chen Y., Chen Y., Zhu W., Tang C., Lamm S., et al. Polyethylene glycol combined with lactulose has better efficacy than polyethylene glycol alone in bowel preparation before colonoscopy: A meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100172. DOI: 10.1016/j.clinsp.2023.100172
35. Jagdeep J., Sawant G., Lal P., Bains L. Oral lactulose vs. polyethylene glycol for bowel preparation in colonoscopy: A randomized controlled study. *Cureus*. 2021;13(4):e14363. DOI: 10.7759/cureus.14363
36. Li C.-X., Guo Y., Zhu Y.-J., Zhu J.-R., Xiao Q.S., Cgen D.-F., et al. Comparison of polyethylene glycol versus lactulose oral solution for bowel preparation prior to colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:2651450. DOI: 10.1155/2019/2651450
37. Nosek K., Leppert W., Nosek H., Wordliczek J., Onichimowski D.A. Comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2409–19. DOI: 10.2147/DDDT.S141007
38. Leppert W., Nosek K. Comparison of the quality of life of cancer patients with pain treated with oral controlled-release morphine and oxycodone and transdermal buprenorphine and fentanyl. *Curr Pharm Des*. 2019;25(30):3216–24. DOI: 10.2174/1381612825666190717091230
39. De Azevedo R.P., Freitas F.G.R., Ferreira E.V., De Azevedo L.C.P., Machado F.R. Daily laxative therapy reduces organ dysfunction in mechanically ventilated patients: A phase II randomized controlled trial. *Crit Care*. 2015;19(1):329. DOI: 10.1186/s13054-015-1047-x
40. Wang J., Jiang M., Hu Z., Lei Y., Zhu Y., Xiong H., et al. Lactulose regulates gut microbiota dysbiosis and promotes short-chain fatty acids production in acute pancreatitis patients with intestinal dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2023;163:114769. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114769

Сведения об авторе

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 медицинский 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>

Information about the author

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head 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, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Поступила: 25.07.2023 Принята: 14.08.2023 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 25.07.2023 Accepted: 14.08.2023 Published: 30.08.2023

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Modern Possibilities of Using Lactulose in Clinical Practice

Arkadiy A. Sheptulin

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

Aim: to present an overview of current literature data on the possibilities of application of lactulose in clinical practice.

Key points. Lactulose is a synthetic disaccharide belonging to the class of osmotic laxatives. Officially permitted indications for its appointment in Russian Federation are functional constipation (including in children, the elderly and senile, pregnant women and women in postpartum period), an obstipation type of irritable bowel syndrome, the need to soften the consistency of feces in hemorrhoids and anal fissures, after operations on the colon and anorectal area, as well as hepatic encephalopathy. Other indications include preparation for colonoscopy, treatment and prevention of disorders of the intestinal microbiota, prevention of constipation in oncological patients receiving narcotic analgesics, as well as patients on artificial lung ventilation.

Conclusion. Lactulose is a highly effective and safe drug, which combines osmotic laxative effect with expressed prebiotic action and is used in a wide clinical practice.

Keywords: lactulose, functional constipation, obstipation type of irritable bowel syndrome, hepatic encephalopathy

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Sheptulin A.A. Modern Possibilities of Using Lactulose in Clinical Practice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-70-75>

Современные возможности применения лактулозы в клинической практике

А.А. Шептулин

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

Цель: представить обзор современных данных литературы о возможностях применения лактулозы в клинической практике.

Основные положения. Лактулоза является синтетическим дисахаридом, относящимся к классу осмотических слабительных. Официально разрешенными показаниями к ее назначению в Российской Федерации служат: функциональный запор (в том числе у детей, лиц пожилого и старческого возраста, беременных и женщин в послеродовом периоде), обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника, необходимость смягчения консистенции кала при геморрое и трещинах заднего прохода, после операций на толстой кишке и аноректальной области, а также печеночная энцефалопатия. Другие показания включают в себя подготовку к колоноскопии, лечение и профилактику нарушений состава кишечной микробиоты, профилактику запоров у онкологических больных, получающих наркотические анальгетики, а также у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких.

Заключение. Лактулоза является высокоэффективным и безопасным препаратом, сочетающим осмотический слабительный эффект с активным пребиотическим действием, широко применяющимся в повседневной клинической практике.

Ключевые слова: лактулоза, функциональный запор, обстипационный вариант синдрома раздраженного кишечника, печеночная энцефалопатия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шептулин А.А. Современные возможности применения лактулозы в клинической практике. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-70-75>

Lactulose (4-O-β-D-galactopyranosyl-D-fructose) belonging to the group of osmotic laxatives, is a synthetic disaccharide consisting of residues of fructose and galactose molecules, which is not broken down by the digestive enzymes of the small intestine and enters the large intestine in unchanged form. In the lumen of the colon, it is broken down by saccharolytic bacteria with the

formation of short-chain fatty acids (lactic, butyric, acetic, propionic acid), which reduce the pH of the contents of the colon and increase the osmotic pressure in its lumen, which leads to the passage of water into the lumen of the colon, an increase in intestinal volume contents and its softer consistency, stimulates peristalsis and ultimately provides a laxative effect [1].

The most common indications for the use of lactulose are *primary (idiopathic, functional) constipation* and *obstipation variant of irritable bowel syndrome (IBS)*, as well as secondary constipation that occurs with various diseases and taking certain medications. Lactulose has been used in clinical practice as a laxative since 1959, and its properties have been well studied over the past period. Recent researches have confirmed the high efficiency and safety of lactulose in the treatment of patients with constipation.

Thus, a double-blind, placebo-controlled study conducted in Japan confirmed a significantly higher frequency of bowel movements when using lactulose compared to placebo, with mild side effects and relatively rare occurrence of diarrhea [2]. Results from a randomized multicenter trial of 363 patients with functional constipation showed that the effectiveness of paraffin-embedded lactulose for 4 weeks was comparable to that of polyethylene glycol (PEG) [3].

Much attention is paid to the use of lactulose in the treatment of functional constipation in *pediatric patients*. Y. Cao et al. [4] compared the effectiveness of using lactulose at a dose of 5 mL daily in pediatric patients for six weeks with placebo in the treatment of chronic constipation. Lactulose significantly increased stool frequency ($p < 0.01$) and improved its consistency ($p < 0.01$). However, the frequency of side effects did not differ in both groups.

U. Poddar et al. [5] observed 316 children with functional constipation (mean age — 44 months) treated with lactulose or PEG. The effect was evaluated after three months. The efficacy of both medicinal products was similar. R. Velvizhy et al. [6] showed that in India, when treating constipation in children, the main place in the arsenal of laxatives is occupied by lactulose and PEG, which are prescribed in 26.8 and 24.6 % of cases, respectively, indicating a greater preference for lactulose.

Significant prevalence in the *elderly* (20–36 %) and association with a high risk of cardiovascular disorders are known to be important aspects of constipation. A review of published papers suggests that lactulose can be used for treating constipation in the elderly [7]. In 2021, *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology* published a consensus opinion of

the following experts: gastroenterologists (V.T. Ivashkin et al.), coloproctologists (P.V. Tsarkov et al.), gerontologists (Yu.V. Kotovskaya et al.), cardiologists (Yu.N. Belenkov) on diagnosis and treatment of elderly patients, and it was concluded that the use of lactulose in elderly and senile patients is effective and safe [8].

The issue of treating constipation in *pregnant women* in which the incidence is as high as 40 % is still relevant. Lactulose is considered the drug of choice in such cases [9]. Food and Drug Administration (FDA) has officially authorized the use of lactulose during pregnancy as it has no side effects for the mother and the fetus.

Lactulose is indicated for constipation treatment in women in the *postpartum period*. P. Huang et al. [10] studied the efficacy and safety of oral lactulose in the treatment of constipation in the postpartum period. Women received lactulose 15 mL once daily, followed by a maintenance dose of 5 to 15 mL/day depending on the efficacy. The quality of life was assessed using SF-36 Questionnaire. The treatment lasted for six weeks. In the female patients group receiving lactulose compared to the women in control group who were not prescribed this medication, constipation resolved faster ($p < 0.05$), bowel movements were shorter in duration ($p < 0.05$), a greater number of constipation-free days was observed ($p < 0.05$) and significantly better quality of life parameters by SF-36 score were reported ($p < 0.05$).

S. Meng et al. [11] conducted a randomized controlled study of efficacy of lactulose use in the treatment of constipation during the postpartum period. Women in the study group ($n = 100$) received lactulose 20 mL twice daily during four weeks, patients in the control group adhered to adequate drinking regimen, kept a diet and performed exercises. The efficacy of treatment in the study and control groups was reported in 92 and 21 % of cases, respectively, while the constipation recurrence rate in female patients followed-up during 120 days was 4 and 18 % ($p < 0.001$), suggesting very good remote effect of the medication.

The results of a multicenter study which included the analysis of the findings from a survey conducted in 4,781 women who were taking lactulose for two weeks during the postpartum period suggested that the frequency of stool increased while the duration of bowel movements decreased while on treatment. Herewith, the therapeutic effect was maintained even after the end of therapy [12].

Widely recognized indications for prescribing lactulose also include the need to soften the consistency of feces in *hemorrhoids, anal fissures, after operations on the colon and anorectal area*.

A big number of studies are dedicated to the efficacy of lactulose use for treatment and prevention of *hepatic encephalopathy*, the incidence of which in liver cirrhosis is up to 70 % [13]. Hepatic encephalopathy (HE) is a complex of potentially reversible neuropsychiatric disorders resulting from liver failure and/or portosystemic blood shunting [14]. The key factor for its development is failure of the liver to convert the ammonia formed in the intestine into the urea, which results in its increased blood concentration followed by neuronal damage and neurological disorders development.

Depending on the presence or absence of clinical signs, HE falls into a masked (latent, minimal) form found by special psychometric tests and coordination tasks (making a star with six matches, number matching test) and overt (manifested) one with sleep disorder, loss of concentration, depression or euphoria, mnemonic disorders, flapping tremor (asterixis) at early stages, and characterized by stuporous state, confusion, pain reflexes suppression and coma development at the end stage.

Short-chain fatty acids formed during the breakdown of lactulose in the intestines prevent the growth of pathogenic bacteria that form ammonia, and its laxative effect leads to the removal of nitrogen-containing substances from the intestines. Moreover, under the acidic condition of the intestinal contents formed during lactulose administration, ammonia (NH_3^+) is converted into ammonia ions (NH_4^+) characterized by poor absorption [15].

Lactulose efficacy was studied both in latent and overt forms of HE. A multicenter randomized study conducted in China in 11 hospitals showed that two months use of lactulose significantly eliminated the manifestations of latent HE compared to the control group and facilitated improvement in the physical status of patients [16]. A meta-analysis of 25 studies which included 1563 patients with minimal HE allowed to conclude that lactulose was the only medication which removed manifestations of minimal HE, prevented development of overt HE signs, reduced ammonia levels in the body, improved the quality of life and had no significant side effects [17].

Overt hepatic encephalopathy is associated with the need for hospitalization of patients with increased risk of lethal outcome [18]. A review of eight papers demonstrated that lactulose used as monotherapy in patients with overt HE for more than six months decreased the risk of HE relapses and reduced the need in hospitalization of such patients [19].

A gastrointestinal haemorrhage is a significant factor for HE development in patients with cirrhosis. The provided systematic review of researches dedicated to studying lactulose efficacy in preventing HE development in patients with cirrhosis who had had gastrointestinal haemorrhage demonstrated that the incidence of HE in patients receiving lactulose was 7 % while in those without lactulose treatment the incidence was 26 % ($p = 0.01$) [20].

A number of researches were dedicated to studying the efficacy of lactulose use in HE compared to local antibiotic rifaximin and in combination with thereof. A systematic review and meta-analysis of 16 studies which included 1,376 patients with overt HE receiving either lactulose or rifaximin showed that lactulose significantly improved the overall quality of life of patients related to health, social functioning, sleep, while the therapeutic effect of rifaximin was not significant [21].

M.A. Moneim et al. [22] found that the use of lactulose and rifaximin combination in patients with cirrhosis resulting from viral hepatitis C aimed at secondary prevention of HE at the dose of 30 to 45 mL 3 times a day and 400 mg 3 times a day, respectively, vs. control patients group receiving lactulose monotherapy resulted in more prolonged HE remission which lasted 18.84 and 14.0 weeks ($p = 0.002$) and lower incidence of overt HE relapses (46 and 70 %; $p = 0.005$), respectively. Lactulose in combination with rifaximin decreased ammonia production in patients with cirrhosis by 20 % [23]. A meta-analysis of seven randomized controlled studies which included 843 patients with HE showed that the use of lactulose and rifaximin combination facilitates greater reduction in HE mortality vs. lactulose monotherapy [24].

However, higher efficacy of lactulose and rifaximin combination compared to lactulose monotherapy was not reported in all the papers. Thus, N.I. Butt et al. [25] studied two groups of patients with decompensated chronic hepatic diseases, 65 patients in each one. One group received 30 mL of lactulose 3 times a day for 10 days, the other received lactulose in the same dose in combination with rifaximin 550 mg 2 times a day. Positive changes over time in the severity of HE symptoms were similar (in 58.46 and 67.69 % of patients, respectively; the difference was insignificant, $p = 0.276$).

K. Ahire and A. Sonawale [26] compared the efficacy of lactulose and rifaximin combination to lactulose monotherapy in overt HE. In both groups, positive changes over time were noted in mental status, asterixis grade, serum ammonia level, number matching test results, HE index.

No statistically significant differences in the obtained results between both groups were found. Finally, S. Hasan et al. [27] performed a follow-up of 96 patients with overt HE and demonstrated that improvement in the neurological status for lactulose monotherapy (especially at initial stages) was more pronounced than that when using lactulose and rifaximin combination.

Taking into account the ambiguity of the results obtained, a more fair point of view seems to be that considers lactulose monotherapy as first-line therapy, and the combination of lactulose and rifaximin as a second-line treatment regimen, for which there must be appropriate indications [18]. Thus, the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases consider lactulose as the first choice drug for treatment and prevention of episodic overt HE. Rifaximin is added for prevention of overt HE relapses [28].

All the above lactulose indications are considered as officially approved in the Russian Federation. The below indications are considered as off-label indications in our country but are registered in a number of other countries.

It has been shown that low doses of lactulose can be used as a *prebiotic*, facilitating increased bifidobacteria and lactobacilli levels in the intestine, inhibiting the growth of pathogenic microorganisms (*Clostridia*, *Salmonella*, *Campylobacter*, etc.) and strengthening the protective barrier of the intestinal mucosa [29, 30].

Antibiotic azithromycin is known to induce the growth of pathogenic bacteria (in particular, *Streptococcus*) in the intestine. 16S-ribosomal RNA sequencing method showed that co-administration of lactulose increases the contents of saccharolytic bacteria (*Lactobacilli*, *Enterococci*, *Anaerostipes*) and prevents, in such cases, intestine colonization with opportunistic pathogenic flora [31]. Positive effect of lactulose on intestinal microbiota also determines the advisability of its use in patients with type 2 diabetes mellitus [32].

A randomized controlled study conducted by H. Yuanchao et al. [33] demonstrated that adding lactulose to PEG when *preparing to colonoscopy* significantly improved colon cleansing and the incidence of further adenomas detection (especially with the size of less than 5 mm) compared to preparation to colonoscopy using PEG in combination with placebo.

A meta-analysis of 18 studies which included 2,274 patients confirmed that preparation to colonoscopy using PEG and lactulose combination turned out to have higher quality compared to isolated PEG use. Moreover, in cases where PEG

and lactulose combination was used, the incidence of abdominal pain, nausea and vomiting in patients was lower [34]. Two comparative studies demonstrated that lactulose is superior to PEG in terms of the quality of preparation to colonoscopy and tolerability [35, 36].

Constipation is often observed in patients receiving *narcotic analgesics*. The use of lactulose 10 mL twice daily effectively prevented constipation in patients with malignancies receiving narcotic analgesics due to severe pain syndrome [37, 38].

Constipation is also a serious problem in patients in intensive care units on *artificial lung ventilation (ALV)*. It has been shown that in such patients administered with lactulose compared to patients not receiving lactulose significantly higher rate of bowel movements per day (1.3 and 0.7; $p < 0.0001$, respectively), significantly lower percentage of bowel movements-free days (33.1 and 62.3%; $p < 0.0001$), more pronounced decrease in Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scale (-4 and -1 , respectively; $p = 0.036$) were reported [39].

Impaired intestine function is a common complication at early stage of *acute pancreatitis*. In a randomized controlled study conducted in 73 patients with moderately severe acute pancreatitis, improvement in the intestinal function after seven days of treatment was reported in patients receiving lactulose. Herewith, inflammatory cytokines serum levels reduced, the intestinal mucosa permeability index decreased, bifidobacteria and short-chain fatty acids levels increased [40].

The advantages of lactulose include a high safety profile (in particular, the absence of drug interactions, which is especially important in comorbid patients), as well as the possibility of long-term use.

Thus, in addition to the officially approved indications for the use of lactulose in the Russian Federation, which include functional constipation (including that in pediatric patients, the elderly, pregnant women and women in postpartum period), constipation predominant type of irritable bowel syndrome, the need to soften the consistency of feces in hemorrhoids and anal fissures, after operations on the colon and anorectal area, a number of indications are planned for authorization (preparation for colonoscopy, treatment and prevention of disorders of the intestinal microbiota, prevention of constipation in oncological patients receiving narcotic analgesics, as well as in patients on ALV). It is possible that over time, considering the high efficacy and safety of lactulose, these indications will also become officially approved in Russia.

References / Литература

1. Pranami D., Sharma R., Pathak H. Lactulose: A prebiotic, laxative and detoxifying agent. *Drugs Ther Perspect.* 2017;33(5):228–33. DOI: 10.1007/s-40267-017-0386-z
2. Kasugai K., Iwai H., Kubayama N., Yoshikawa A., Fukudo S. Efficacy and safety of a crystalline lactulose preparation (SK-1202) in Japanese patients with chronic constipation: A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study. *J Gastroenterol.* 2019;54(6):530–40. DOI: 10.1007/s00535-018-01545-7
3. Piche T., Dapoigny M. Comparative efficacy and safety of lactulose plus paraffin vs polyethylene glycol in functional constipation: A randomised clinical study. *United European Gastroenterol J.* 2020;8(8):923–32. DOI: 10.1177/2050640620937913
4. Cao Y., Liu S.-M. Lactulose for the treatment of Chinese children with chronic constipation: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(52):e13794. DOI: 10.1097/MD.00000000000013794
5. Poddar U., Singh S., Pawaria A., Srivastava A., Yachha S. Aetiological spectrum, clinical differentiation and efficacy of polyethylene glycol over lactulose in children with constipation: Experience of 316 cases. *Pediatr Child Health.* 2019;55(2):162–7. DOI: 10.1111/jpc.14099
6. Velvizhy R., Somasundaram G., Kawsalliya R.K., Pradha V., Dhivya R. Evaluation of management of functional constipation in children among South Indian population – cross sectional study. *J Pharm Negat.* 2022;13(6):2277–83. DOI: 10.47750/pnr.2022.13.S06.296
7. Pont L.G., Fisher M., Williams K. Appropriate use of laxatives in the older person. *Drugs Aging.* 2019;36(11):999–1005. DOI: 10.1007/s40266-019-00701-9
8. Ивашкин В.Т., Мнацаканян М.Г., Остапенко В.С., Погромов А.П., Нековаль В.М., Полуэктова Е.А. и др. Диагностика и лечение хронического запора у пациентов пожилого и старческого возраста: согласованное мнение экспертов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(4):7–20. [Ivashkin V.T., Mnatsakanyan M.G., Ostapenko V.S., Pogromov A.P., Nekoval V.M., Poluektova E.A., et al. Diagnosis and treatment of elderly and senile chronic constipation: An expert consensus. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(4):7–20. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-7-20
9. Li H., Zhang P., Xue Y. A comparison of the safety and efficacy of polyethylene glycol 4000 and lactulose for the treatment of constipation in pregnant women: A randomized controlled clinical study. *Ann Palliat Med.* 2020;9(6):3785–92. DOI: 10.21037/apm-20-1674
10. Huang P., Gou W.L., Wang X.T., Ding Y.L., He J., Wang C.H. Lactulose oral solution for the treatment of postpartum constipation. *Regul Homeost Agents.* 2016;30(2):523–8.
11. Meng S., Pan Y., Deng Q., Wang L., Chang Q. Efficacy and safety of lactulose on the treatment of puerperal constipation. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2015;95(28):2288–90.
12. Zhou Y., Yang X., Fan L., Zhu Y., Jiang Y., Li Z., et al. Observations on the curative effect of lactulose for postpartum constipation based on a large sample study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):19167–71.
13. Flamm S.L. Complications of cirrhosis in primary care: Recognition and management of hepatic encephalopathy. *Am J Med Sci.* 2018;356(3):296–303. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.06.008
14. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.А. 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.).]
15. Elwir S., Rahimi R.S. Hepatic encephalopathy: An update on the pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(2):142–51. DOI: 10.14218/JCTH.2016.00069
16. Wang J.Y., Bajaj J.S., Wang J.B., Shang J., Zhou X.M., Guo X.L., et al. Lactulose improves cognition, quality of life, and gut microbiota in minimal hepatic encephalopathy: A multicenter, randomized controlled trial. *J Dig Dis.* 2019;20(10):547–56. DOI: 10.1111/1751-2980.12816
17. Dhiman R.K., Thumburu K.K., Verma N., Chopra M., Rath S., Dutta U., et al. Comparative efficacy of treatment options for minimal hepatic encephalopathy: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):800–12.e25. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.08.047
18. Rahimi S., Brown K.A., Flamm S.L., Brown R.S. Overt hepatic encephalopathy: Current pharmacologic treatments and improving clinical outcomes. *Am J Med.* 2021;134(11):1330–8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.06.007
19. Hudson M., Schuchman M. Long-term management of hepatic encephalopathy with lactulose and/or rifaximin: A review of the evidence. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(4):434–45. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001311
20. Aires F.T., Ramos P.T., Bernardo W.M. Efficacy of lactulose in the prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients presenting gastrointestinal bleeding. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2016;62(3):243–7. DOI: 10.1590/1806-9282.62.03.243
21. Moon A.M., Kim H.P., Jiang Y., Lupu G., Bissram J.S., Barritt A.S., et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of lactulose and rifaximin on patient-reported outcomes in hepatic encephalopathy. *J Gastroenterol.* 2023;118(2):284–93. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002008
22. Moneim M.A., Abdelaziz D.H., Nagy Y.I., Baki A.A., Attia A.S., Sabry N. Rifaximin microbial resistance and its efficacy and safety as a secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Int J Clin Pract.* 2021;75(11):e14807. DOI: 10.1111/ijcp.14807
23. Eriksen P.L., Djernes L., Vilstrup H., Ott H. Clearance and production of ammonia quantified in humans by constant ammonia infusion – the effects of cirrhosis and ammonia-targeting treatments. *J Hepatol.* 2023;79(2):340–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.042
24. Fu J., Gao Y., Shi L. Combination therapy with rifaximin and lactulose in hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(4):e0267647. DOI: 10.1371/journal.pone.0267647
25. Butt N.I., Butt U.I., Kakar A.A.T.K., Malik T., Siddiqui A.M. Is lactulose plus rifaximin better than lactulose alone in the management of hepatic encephalopathy? *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(2):115–7. DOI: 10.29271/jcpsp.2018.02.115
26. Ahire K., Sonawale A. Comparison of rifaximin plus lactulose with the lactulose alone for the treatment of hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India.* 2017;65(8):42–6.
27. Hasan S., Datta S., Bhattacharjee S., Banik S., Saha S., Bandyopadhyay D. A randomized controlled trial comparing the efficacy of a combination of rifaximin and lactulose with lactulose only in the treatment of overt hepatic encephalopathy. *J Assoc Physicians India.* 2018;66(1):32–6.
28. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022;77(3):807–24. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.001
29. Karakan T., Tuohy K.M., Janssen-van Solingen G. Low-dose lactulose as a prebiotic for improved gut health and enhanced mineral absorption. *Front Nutr.* 2021;8:672925. DOI: 10.3389/fnut.2021.672925

30. Sakai Y., Seki N., Hamano K., Ochi H., Abe F., Masuda K., et al. Prebiotic effect of two grams of lactulose in healthy Japanese women: A randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Benef Microbes*. 2019;10(6):629–39. DOI: 10.3920/BM2018.0174
31. Nikolaou E., Kamilari E., Savkov D., Sergeev A., Zakharova I., Vogazianos P., et al. Intestinal microbiome analysis demonstrates azithromycin post-treatment effects improve when combined with lactulose. *World J Pediatr*. 2020;16(2):168–76. DOI: 10.1007/s12519-019-00315-6
32. Chu N., Ling J., Jie H., Leung K., Poon E. The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:956203. DOI: 10.3389/fendo.2022.956203
33. Yuanchao H., Xueping L., Tao L., Jianping N., Man M. The advantage of polyethylene glycol electrolyte solution combined with lactulose in patients with long interval preparation-to-colonoscopy. *Turk J Gastroenterol*. 2020;31(1):23–9. DOI: 10.5152/tjg.2020.18888
34. Zhang X., Chen Y., Chen Y., Zhu W., Tang C., Lamm S., et al. Polyethylene glycol combined with lactulose has better efficacy than polyethylene glycol alone in bowel preparation before colonoscopy: A meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100172. DOI: 10.1016/j.clinsp.2023.100172
35. Jagdeep J., Sawant G., Lal P., Bains L. Oral lactulose vs. polyethylene glycol for bowel preparation in colonoscopy: A randomized controlled study. *Cureus*. 2021;13(4):e14363. DOI: 10.7759/cureus.14363
36. Li C.-X., Guo Y., Zhu Y.-J., Zhu J.-R., Xiao Q.S., Cgen D.-F., et al. Comparison of polyethylene glycol versus lactulose oral solution for bowel preparation prior to colonoscopy. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:2651450. DOI: 10.1155/2019/2651450
37. Nosek K., Leppert W., Nosek H., Wordliczek J., Onichimowski D.A. Comparison of oral controlled-release morphine and oxycodone with transdermal formulations of buprenorphine and fentanyl in the treatment of severe pain in cancer patients. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2409–19. DOI: 10.2147/DDDT.S141007
38. Leppert W., Nosek K. Comparison of the quality of life of cancer patients with pain treated with oral controlled-release morphine and oxycodone and transdermal buprenorphine and fentanyl. *Curr Pharm Des*. 2019;25(30):3216–24. DOI: 10.2174/1381612825666190717091230
39. De Azevedo R.P., Freitas F.G.R., Ferreira E.V., De Azevedo L.C.P., Machado F.R. Daily laxative therapy reduces organ dysfunction in mechanically ventilated patients: A phase II randomized controlled trial. *Crit Care*. 2015;19(1):329. DOI: 10.1186/s13054-015-1047-x
40. Wang J., Jiang M., Hu Z., Lei Y., Zhu Y., Xiong H., et al. Lactulose regulates gut microbiota dysbiosis and promotes short-chain fatty acids production in acute pancreatitis patients with intestinal dysfunction. *Biomed Pharmacother*. 2023;163:114769. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114769

Information about the author

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head 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, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Сведения об авторе

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 медицинский 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>

Submitted: 25.07.2023 Accepted: 14.08.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 25.07.2023 Принята: 14.08.2023 Опубликовано: 30.08.2023

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Красный плоский лишай пищевода как причина дисфагии: обзор литературы и клиническое наблюдение

А.И. Долгушина^{1,*}, Е.Р. Олевская^{1,2}, А.О. Хихлова^{1,2}, А.А. Саенко¹, С.Ю. Белоусов²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение и провести анализ данных литературы о методах диагностики и лечения красного плоского лишая (КПЛ) пищевода.

Основные положения. У пациентки 67 лет с жалобами на нарушение глотания твердой пищи и снижение массы тела при эзофагогастродуоденоскопии выявлен субкомпенсированный стеноз средней трети пищевода и признаки фибринозного эзофагита. На основании особенностей эндоскопической картины и обнаружения апоптотических телец Сиватта в биоптатах пищевода установлен диагноз «красный плоский лишай пищевода». Лечение глюкокортикостероидами привело к купированию симптомов и положительной эндоскопической динамике. Эзофагеальная локализация КПЛ является редкой и наименее изученной, данные об этом заболевании в литературе представлены в основном в виде клинических наблюдений и анализа серий случаев. Типичные клинические проявления включают в себя дисфагию и одинофагию. КПЛ может быть связан с серьезными осложнениями — стенозом и плоскоклеточным раком пищевода. Эндоскопическое исследование позволяет выявить в пищеводе характерные признаки: отек, утолщение и повышенную ранимость слизистой оболочки, часто с налетом фибрина, на фоне которых формируются мембраны и стриктуры. Гистологическая картина представлена дискератозом эпителия с отслоением, лихеноидной лимфоцитарной инфильтрацией. Наиболее специфичный гистологический признак — наличие апоптотических телец Сиватта. Рекомендации по терапии КПЛ пищевода ограничены результатами серий клинических наблюдений и включают назначение системных кортикостероидов. Наименее изучена проблема поддерживающей терапии.

Заключение. Анализ данных литературы и приведенный клинический случай показывают, что красный плоский лишай пищевода является одной из редких причин дисфагии. Решающее значение для постановки диагноза имеют характерные эндоскопические и гистологические признаки. Тактика ведения пациентов с красным плоским лишаем пищевода недостаточно определена и на сегодня включает назначение глюкокортикостероидов, эндоскопическую дилатацию при наличии стриктуры и динамическое эндоскопическое наблюдение, учитывая высокий риск развития плоскоклеточного рака у данной категории больных.

Ключевые слова: дисфагия, красный плоский лишай, стенотическое поражение пищевода

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Долгушина А.И., Олевская Е.Р., Хихлова А.О., Саенко А.А., Белоусов С.Ю. Красный плоский лишай пищевода как причина дисфагии: обзор литературы и клиническое наблюдение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-76-84>

Esophageal Lichen Planus as a Cause of Dysphagia: Literature Review and Clinical Observation

Anastasia I. Dolgushina^{1,*}, Elena R. Olevskaya^{1,2}, Alina O. Khikhlova^{1,2}, Anna A. Saenko¹, Stanislav U. Belousov²

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to analyze the literature data, and to raise awareness of doctors of various specialties about the methods of diagnosis and treatment of esophageal lichen planus (ELP).

Key points. In a 67-year-old female patient with complaints of difficulty swallowing solid food and weight loss, esophagogastroduodenoscopy revealed subcompensated stenosis of the middle third of the esophagus and signs of fibrinous esophagitis. Based on the characteristics of the endoscopic picture and the detection of apoptotic C-i-watt bodies in esophageal biopsies, a diagnosis of ELP was established. Treatment with glucocorticosteroids led to relief of symptoms and positive endoscopic dynamics. ELP is rare and the least studied, data on this disease in the

literature are presented mainly in the form of clinical observations and analysis of series of cases. Typical clinical manifestations include dysphagia and odynophagia. Despite the low prevalence, ELP can be associated with serious complications: stenosis and esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopic examination reveals characteristic signs in the esophagus: swelling, thickening and increased vulnerability of the mucosa, often with fibrin, formation of membranes and strictures. The histological picture is represented by epithelial dyskeratosis with exfoliation, lichenoid lymphocytic infiltration. The most specific histological sign is the presence of apoptotic Civatte bodies. Recommendations for the treatment of ELP are limited to the results of a series of clinical observations and include the prescription of systemic corticosteroids. The issue of supportive therapy is the least studied.

Conclusion. Analysis of the literature data and the clinical case demonstrate that lichen planus of the esophagus is one of the rare causes of dysphagia. Characteristic endoscopic and histological signs are key for the diagnosis. The management of patients with esophageal lichen planus is insufficiently defined and today includes taking of glucocorticosteroids, endoscopic dilation of stricture and dynamic endoscopic observation, given the high risk of squamous cell carcinoma in this category of patients.

Keywords: dysphagia, lichen planus, stenotic lesion of the esophagus

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

For citation: Dolgushina A.I., Olevskaya E.R., Khikhlova A.O., Saenko A.A., Belousov S.U. Esophageal Lichen Planus as a Cause of Dysphagia: Literature Review and Clinical Observation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-76-84>

Красный плоский лишай (lichen planus) — хроническое воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек, реже поражающее ногти и волосы, типичными элементами которого являются лихеноидные папулы. Заболеваемость красным плоским лишаем (КПЛ) составляет 0,14–1,27 %, преобладают женщины среднего и пожилого возраста [1].

Этиология и патогенез КПЛ остаются малоизученными, в настоящее время доминирует представление о КПЛ как об аутоиммунном заболевании, опосредованном Т-лимфоцитами. Высказано предположение, что в ответ на экзогенные или эндогенные стимулы происходит активация клеток Лангерганса, затем презентация антигена CD4⁺ Т-лимфоцитам, которые направляются к собственной пластинке слизистой оболочки при активации молекул адгезии. Продукция провоспалительных цитокинов способствуют стимуляции CD8⁺ Т-лимфоцитов и дальнейшему повреждению эпителия [2]. В качестве предрасполагающих к КПЛ факторов рассматриваются стресс, прием различных лекарственных препаратов (НПВП, антигипертензивные препараты, химиотерапевтические средства, гидроксихлорохин, сульфаниламочевина, ингибиторы фактора некроза опухоли) и генетическая предрасположенность [3, 4]. Инфекционная теория широко обсуждалась в качестве патогенетической модели КПЛ, однако убедительных доказательств данной ассоциации, в том числе и с вирусным гепатитом С, не получено [5]. В ряде работ показано сочетание КПЛ с другими аутоиммунными заболеваниями (аутоиммунным тиреоидитом, целиакией) и тимомой [6–9]. Связь с первичным билиарным холангитом продемонстрирована в единичных наблюдениях и не является в настоящее время общепризнанной [10].

Многообразие клинических форм КПЛ помимо кожи, ногтей и волос включает поражение аногенитальной области и пищевода [11].

Эзофагеальная локализация lichen planus является редкой и наименее изученной, данные об этом заболевании в литературе представлены в основном в виде клинических наблюдений и анализа серий случаев. Однако ряд авторов считает, что КПЛ пищевода не столько редкая болезнь, сколько малоизученная, частота которой в популяции может достигать 0,1 % [12]. КПЛ может быть связан с серьезными осложнениями — стенозом и плоскоклеточным раком пищевода [4, 13].

Представленное клиническое наблюдение ставит **целью** повысить осведомленность врачей различных специальностей о методах диагностики и лечения КПЛ пищевода.

Клиническое наблюдение

Пациентка 67 лет обратилась на прием к гастроэнтерологу с жалобами на нарушение глотания твердой пищи и снижение массы тела. Впервые дисфагию отметила за три месяца до обращения, когда появилась необходимость запивать жидкостью твердую пищу. Прием ингибиторов протонной помпы в стандартных дозах не оказал влияния на клинические проявления: сохранялась дисфагия, похудела на 10 кг. При рентгеноскопии пищевода и желудка контраст свободно проходит в желудок, в средней трети пищевода выявлено сужение на протяжении 4 см, выявлена аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы 1-й степени. Направлена на эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС), на которой подтвержден субкомпенсированный стеноз средней трети пищевода и признаки фибринозного эзофагита (рис. 1).

Гистологическое исследование при первичной биопсии показало наличие молодой грануляционной ткани с фибринозно-гнойным экссудатом и интраэпителиальную нейтрофильную инфильтрацию многослойного плоского эпителия. В условиях стационара пациентке выполнено 6 сеансов

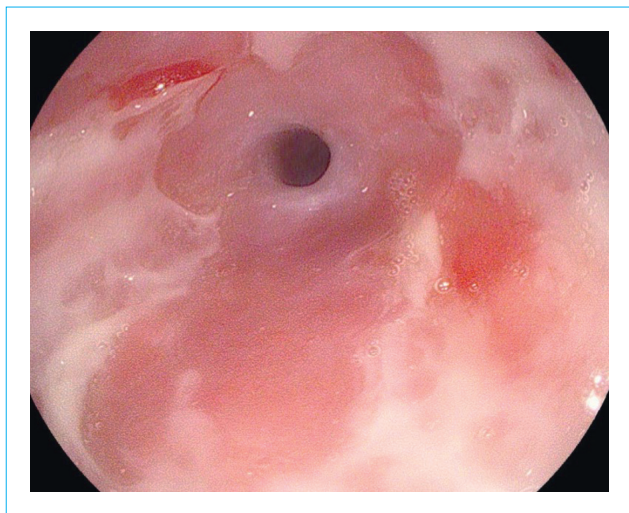


Рисунок 1. Субкомпенсированный стеноз средней трети пищевода на фоне фибринозного эзофагита

Figure 1. Subcompensated stenosis of the middle third of the esophagus against the background of fibrinous esophagitis

эндоскопического бужирования по проводнику бужами Savary диаметром от 7 до 14 мм, с положительным эффектом. Особенностью эндоскопической картины являлась локализация циркулярного стеноза в средней трети пищевода, а также повышенная ранимость окружающей слизистой оболочки, которая при контакте с эндоскопом разрывалась, отслаивалась крупными пластами с выраженной кровоточивостью нижележащих слоев (рис. 2).

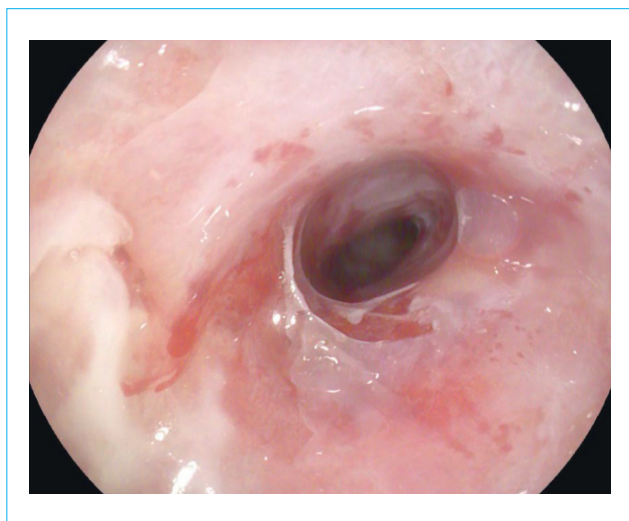


Рисунок 2. Матовая хрупкая слизистая оболочка пищевода с отслоением пластов, кровоточивостью нижележащих слоев при красном плоском лишае

Figure 2. Matte, fragile mucous membrane of the esophagus with detachment of layers, bleeding of the underlying layers in lichen planus

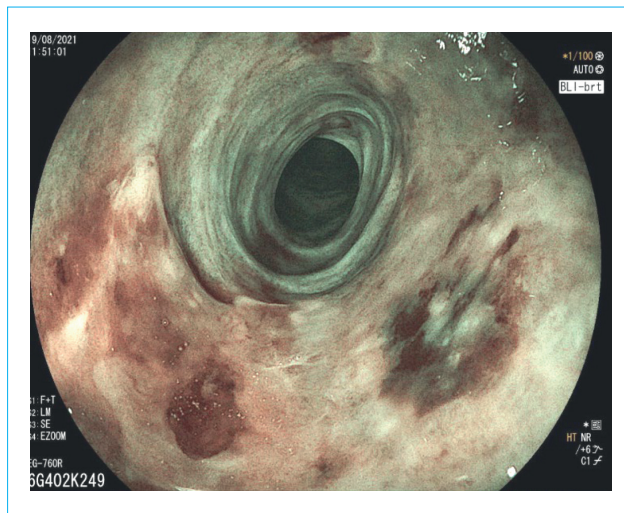


Рисунок 3. Трахеализация нижней трети пищевода (осмотр в режиме узкого спектра BLI-brt)

Figure 3. Trachealization of the lower third of the esophagus (inspection in the BLI-brt narrow spectrum mode)

В дистальном отделе пищевода выявлены множественные циркулярные тонкие мембраны слизистой оболочки по типу трахеализации, незначительно суживающие просвет пищевода (рис. 3).

Из анамнеза известно, что пациентка не курит, отрицает злоупотребление алкоголем и факт химического ожога пищевода. Ранее работала продавцом. Проживает в промышленном городе. Родители страдали сердечно-сосудистыми заболеваниями, злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта у родственников не было. Наблюдается по поводу артериальной гипертензии, принимает периндоприл 4 мг, аторвастатин 10 мг. Прием других лекарственных средств, биологически активных добавок отрицает. Наличие высыпаний на коже и слизистых оболочках пациентка не отмечает. Эпизодов повышения температуры тела, лимфаденопатии, суставного синдрома не выявлено.

При объективном обследовании: больная гиперстенического телосложения, избыточного питания (ИМТ — 25,8 кг/м²). Щитовидная железа — 0-я степень по классификации ВОЗ. Частота дыхательных движений — 16 в минуту. Дыхание везикулярное, проводится во все отделы грудной клетки, побочных дыхательных шумов нет. Пульс — 62 в минуту. Артериальное давление — 130/60 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные, ясные. Слизистая оболочка ротовой полости чистая, язык влажный, не обложен. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Край печени не выступает из-под края реберной дуги, гладкий, эластичный. Отеков нет. При осмотре кожных покровов изменений не выявлено.

Проведено дополнительное обследование: общеклинические, биохимические лабораторные

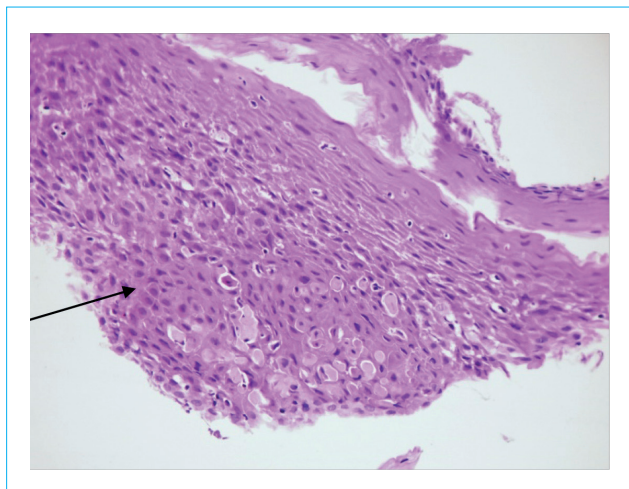


Рисунок 4. Матовая хрупкая слизистая оболочка пищевода с отслоением пластов, кровоточивостью нижележащих слоев при красном плоском лишае

Figure 4. Matte, fragile mucous membrane of the esophagus with detachment of layers, bleeding of the underlying layers in lichen planus

анализы и ультразвуковое исследование органов брюшной полости соответствовали норме. Дополнительно проведены исследования для исключения туберкулеза: рентгенография грудной клетки и Диаскинтест, которые не выявили патологических изменений. Серологические маркеры герпетической и цитомегаловирусной инфекций отрицательные. Илеоколоноскопия не продемонстрировала характерных для воспалительных заболеваний кишечника изменений толстой и подвздошной кишки.

После курса эндоскопического бужирования и терапии ингибиторами протонной помпы с антацидами выполнена повторная биопсия в верхней, средней и нижней третях пищевода. По данным гистологического исследования: фрагмент слизистой оболочки пищевода с выстилкой поверхности зрелым многослойным плоским неороговевающим эпителием. В собственной пластинке признаки ангиоматоза с полнокровием, диффузной выраженной лимфоплазмноклеточной и нейтрофильной инфильтрацией. Лентовидной лимфоцитарной инфильтрации с дистрофией базальных кератиноцитов не обнаружено. Отдельно располагаются пласты зрелого многослойного плоского неороговевающего эпителия с наличием в составе одиночных оксифильных апоптотических телец (тельца Сиватта) (рис. 4). Учитывая характерную эндоскопическую картину пищевода («хрупкость» слизистой оболочки, отслаивание пластов слизистой и фибринозного налета, наличие стеноза, трахеализация), а также обнаружение апоптотических телец Сиватта в биопсийном материале, был выставлен диагноз «красный плоский лишай пищевода».

С учетом прогрессирующей клиники стеноза пищевода принято решение о необходимости

дальнейшей терапии глюкокортикостероидами (ГКС). На фоне приема преднизолона в дозе 40 мг в течение первого месяца купированы симптомы дисфагии и отмечена положительная эндоскопическая динамика (рис. 5–7).

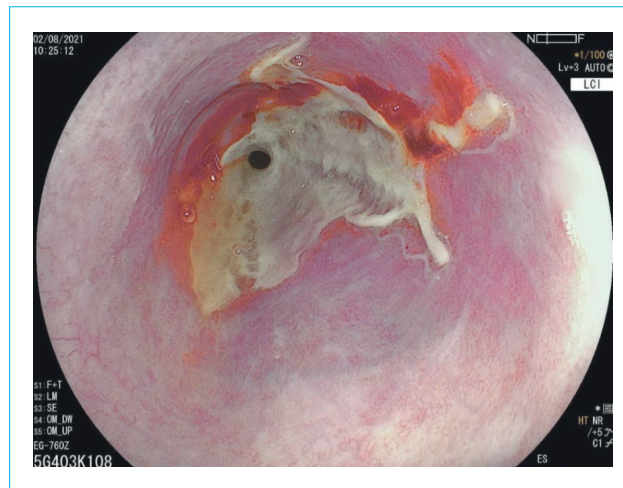


Рисунок 5. Эндоскопическая картина красного плоского лишая пищевода после курса эндоскопического бужирования на фоне антирефлюксной терапии до назначения глюкокортикостероидов (осмотр в режиме улучшения цветовой визуализации LCI)

Figure 5. Endoscopic picture of lichen planus of the esophagus after a course of endoscopic bougienage against the background of antireflux therapy before the prescription of glucocorticosteroids (examination in the LCI color visualization mode)

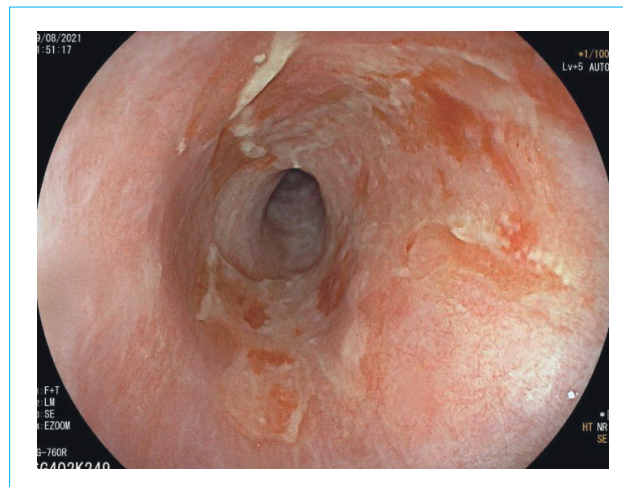


Рисунок 6. Эндоскопическая картина плоского лишая пищевода после назначения глюкокортикостероидов (преднизолон 40 мг) на 14-е сутки: расширение просвета пищевода, уменьшение толщины фибринозного налета

Figure 6. Endoscopic picture of lichen planus of the esophagus after the administration of glucocorticosteroids (prednisolone 40 mg) on day 14: expansion of the lumen of the esophagus, decrease in the thickness of fibrinous plaque

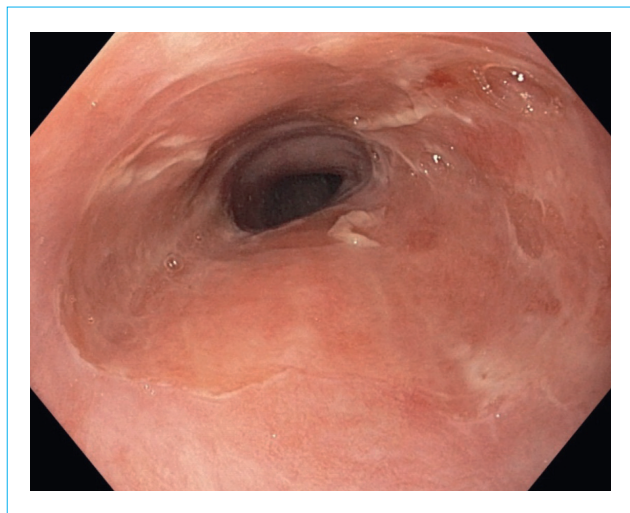


Рисунок 7. Эндоскопическая картина красного плоского лишая пищевода спустя месяц лечения глюкокортикостероидами (преднизолон 40 мг), положительная динамика

Figure 7. Endoscopic picture of lichen planus of the esophagus after a month of treatment with glucocorticosteroids (prednisolone 40 mg), positive dynamics

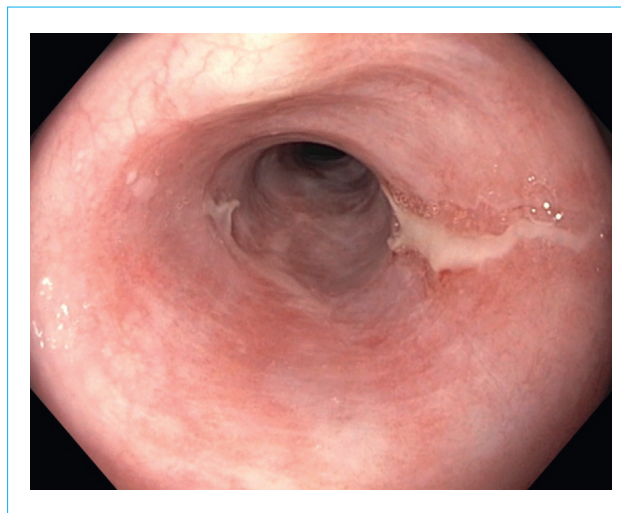


Рисунок 8. Эндоскопическая картина плоского лишая пищевода после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолон 10 мг) спустя 3 месяца

Figure 8. Endoscopic picture of lichen planus of the esophagus after reducing the dose of glucocorticosteroids (prednisolone 10 mg) after 3 months

В дальнейшем доза преднизолона снижена до 10 мг, при попытке уменьшения или полной отмены в течение нескольких недель возобновлялась дисфагия и рецидивировали изменения в пищеводе (рис. 8). В этой связи рекомендована пролонгация приема преднизолона с контролем эндоскопической картины и мониторингом побочных эффектов.

Обсуждение

Первое описание плоского лишая пищевода одновременно сделали В.М. Al-Shihabi и L.G. Lefer в 1982 г. [14]. С этого времени данные о распространенности эзофагеального lichen planus остаются неуточненными. Ретроспективный анализ историй болезни 584 пациентов с КПЛ ротовой полости позволил выявить эндоскопические признаки эзофагита только у 4 пациентов, однако ЭГДС была выполнена только пациентам с дисфагией [15]. В дальнейшем некоторые авторы продемонстрировали значительно более высокую частоту сопутствующего эзофагита при КПЛ слизистой оболочки полости рта и кожи. Так, R. Quispel et al. обнаружили изменения в пищеводе у 50 % больных с кожными и оральными высыпаниями (12 из 24 пациентов), позднее схожие показатели приведены в работе J.S. Kern et al. [16, 17]. Одной из причин сложности оценки истинной распространенности КПЛ пищевода является тот факт, что внепищеводные проявления дерматоза не являются облигатными при эзофагеальной локализации КПЛ. По данным L.P. Fox et al., у 14 из 72 пациентов изменения в пищеводе были первым

или единственным проявлением КПЛ [18]. В этой когорте поражение полости рта выявлено у 89 %, половых органов — у 42 % и кожи — у 38 % больных. F. Schauer et al. представили данные наблюдения за 52 пациентами с ранее диагностированным КПЛ кожи и слизистых, среди которых у 34 (65,4 %) обнаружен lichen planus пищевода. Полученные данные не показали корреляции между частотой вовлечения пищевода и ротовой полости, однако авторы отметили, что среди пациентов с тяжелым эзофагитом чаще отмечен генитальный lichen planus [12]. Отсутствие кожных проявлений плоского лишая на фоне характерных изменений в пищеводе у пациентки в представленном клиническом случае демонстрирует сложность установления диагноза, потребовавшего целенаправленного изучения гистологического материала. Вероятность бессимптомного течения КПЛ пищевода также затрудняет диагностику этого заболевания.

Типичные клинические проявления включают в себя дисфагию и одинофагию. Изжога и регургитация не характерны, многие авторы предлагают в качестве дополнительного дифференциального признака предшествующую неудачную терапию ингибиторами протонной помпы. В представленном нами наблюдении клиническая картина — дисфагия и неэффективность антирефлюксного лечения — может считаться характерным проявлением lichen planus пищевода. В целом, по данным различных авторов, распространенность симптомных форм варьирует от 33 до 70–81 % [16–18], однако некоторые исследователи констатируют более высокую частоту. Так, по данным клиники Мейо

у всех пациентов (25 чел.) присутствовали жалобы [4], как и по данным A. Rauschecker et al. (15 чел.) [19]. В одном из последних исследований, включавшем 34 пациента с эзофагеальным lichen planus и 18 — без поражения пищевода в качестве группы сравнения, показана значимость дисфагии как ведущего клинического симптома, коррелирующего с тяжестью поражения пищевода [12].

Эндоскопическая картина может быть представлена своеобразным поражением слизистой оболочки, стриктурой пищевода, локализованной с большей частотой в проксимальном отделе, что позволяет дифференцировать lichen planus и рефлюкс эзофагит. ЭГДС позволяет выявить в пищеводе характерные признаки, представленные отеком, утолщением и повышенной ранимостью слизистой, часто с налетом фибрина, на фоне которых формируются мембраны и стриктуры. В большинстве случаев (89 %) изменения локализованы в проксимальном отделе [18]. Измененная слизистая пищевода, чувствительная к любому механическому воздействию (проведение эндоскопа, захват биопсийными щипцами), разрывается и отслаивается белесоватыми пластами с выраженной кровоточивостью и эрозированием нижележащих слоев. Неспецифичность эндоскопической картины является еще одной причиной, затрудняющей постановку правильного диагноза. КПЛ пищевода может быть ошибочно принят за различные заболевания пищевода: эрозивный рефлюкс-эзофагит, эозинофильный эзофагит, «сползающий» (эксплозивный) эзофагит, буллезный эпидермолиз, эзофагеальный пемфигус, вирусный эзофагит [20, 21]. Возможна сопутствующая колонизация *Candida* в пораженных участках пищевода.

Данные о рентгеноскопии при lichen planus пищевода чрезвычайно ограничены. Единичные исследования демонстрируют наличие проксимальных стриктур и диффузное сужение пищевода как характерные радиологические признаки заболевания, подчеркивая трудности дифференциального диагноза с эозинофильным эзофагитом [19].

Основным методом, верифицирующим диагноз, является гистологическое исследование, позволяющее обнаружить дискератоз эпителия с отслоением, лихеноидную лимфоцитарную инфильтрацию и наиболее специфичный признак интраэпителиального апоптоза — тельца Сиватта, которые выглядят как гомогенные эозинофильные глобулы, располагающиеся в базальном слое эпителия и поверхностных отделах собственной пластинки [12]. Тельца Сиватта являются специфическим признаком КПЛ пищевода, однако частота их выявления невысока — около 40 % случаев [22]. Наше клиническое наблюдение демонстрирует, что информативность гистологического исследования повышается при выполнении биопсии во всех отделах пищевода, при этом следует избегать взятия биоптатов со слизистой оболочки с фибринозным налетом. Следует отметить, что лимфоцитарная

инфильтрация слизистой оболочки пищевода сама по себе не является патогномоничной для КПЛ пищевода и проведение иммуногистохимического исследования с целью выявления Т-клеток (CD3, CD4 и CD8) не помогает дифференцировать КПЛ пищевода от других заболеваний, включая лекарственный и инфекционный эзофагит [2]. По данным M. Pittman et al., лимфоцитарная инфильтрация в пищеводе встречается как при болезни Крона, так и при других иммуноопосредованных заболеваниях [23].

Рекомендации по терапии КПЛ пищевода ограничены результатами серий клинических наблюдений. Как правило, большинство представленных случаев эзофагеального КПЛ сопровождалось дисфагией и наличием стриктуры, что требовало проведения эндоскопического бужирования или баллонной дилатации пищевода. Однако, как и при многих других системных поражениях пищевода, эффект эндоскопического лечения нестойкий, сохраняется высокая частота рестенозов, что диктует поиск специфической терапии [24].

Большинство авторов рассматривает в качестве первой линии терапии назначение системных или топических ГКС у пациентов с симптомными формами. Назначение преднизолона в индукционной дозе 40–60 мг (или метилпреднизолона 32 мг) на 4–6 недель приводит к положительной клинико-эндоскопической динамике у большинства пациентов [18, 25]. Эффективность топических ГКС изучена в ретроспективном обзоре карт пациентов, получавших лечение с 1995 по 2016 г. в клинике Мейо: 32 больным назначался растворенный в 10 мл сиропа будесонид 3 мг 2 раза или гель 0,3 мг/мл будесонид-ринцинол и 8 пациентам — флутиказон 880 мкг 2 раза в день. Оценку ответа на терапию проводили в среднем через 3,2 мес.: уменьшение дисфагии и улучшение эндоскопической картины отметили большинство больных, 18 % потребовался переход на другую терапию. Однако даже при эффективной индукционной схеме у пациентов с КПЛ пищевода при отмене ГКС частота рецидивов достигает 84 % [26].

Продemonстрированное нами клиническое наблюдение показывает необходимость дальнейших исследований, позволяющих регламентировать поддерживающее лечение. В настоящее время в качестве поддерживающей терапии различные авторы предлагают системные ГКС в меньших дозах, переход на топические кортикостероиды или комбинацию ГКС с азатиоприном 2 мг/кг массы тела [17, 27]. Следует отметить, что имеющиеся данные об эффективности поддерживающей терапии единичны и требуют уточнения в дальнейших клинических исследованиях. Тактика лечения пациентов, не ответивших на назначение ГКС, еще менее определена. Сообщается о девяти случаях успешного применения инъекций триамцинолона в область стриктуры пищевода [28]. Как правило, в большинстве случаев неэффективности первой

линии терапии назначают аналог ретиноевой кислоты ацитретин или различные иммуносупрессоры (метотрексат, циклоспорин, ритуксимаб, такролимус, талидомид и мофетил микофенолата) [29]. Имеются данные об эффективном применении при lichen planus пищевода ингибиторов янус-киназ тофацитиниба и упадацитиниба [30]. Также продемонстрирован случай установки покрытого металлического стента в просвет пищевода с облегчением клинической симптоматики у пациента при безуспешной консервативной терапии кортикостероидами [24].

Несмотря на то что данных о естественном течении КПЛ пищевода мало, появляется все больше доказательств того, что lichen planus может быть связан с развитием плоскоклеточного рака пищевода. K. Ravi et al. показали, что в когорте 132 больных у 8 (6,1%) при эндоскопическом наблюдении развилась карцинома. Проведенный анализ не выявил дополнительных факторов, ассоциированных с раком пищевода, включая возраст, распространенность lichen planus и предшествующую терапию. Учитывая, что у половины пациентов

в исследуемой когорте рак развился в течение первого года, можно предположить, что целесообразна повторная эндоскопия через 6–12 месяцев после постановки диагноза [31].

Заключение

Красный плоский лишай пищевода является одной из редких причин дисфагии. Дополнительными критериями, позволяющим включать эзофагеальный lichen planus в алгоритм дифференциального диагноза дисфагии, являются женский пол, пожилой возраст, красный плоский лишай кожи и других слизистых оболочек. Решающее значение для постановки диагноза имеют характерные эндоскопические и гистологические признаки.

Тактика ведения пациентов с красным плоским лишаем пищевода включает назначение глюкокортикостероидов, эндоскопическую дилатацию при наличии стриктуры и динамическое эндоскопическое наблюдение, учитывая высокий риск развития плоскоклеточного рака у данной категории больных.

Литература / References

1. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Лишай красный плоский: Клинические рекомендации. 2020. [Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Lichen planus: Clinical guidelines., 2020. (In Russ.)].
2. Chandan V.S., Murray J.A., Abraham S.C. Esophageal lichen planus. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(6):1026–9. DOI: 10.5858/2008-132-1026-ELP
3. Ismail S.B., Kumar S.K., Zain R.B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: Etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007;49(2):89–106. DOI: 10.2334/josnusd.49.89
4. Katzka D.A., Smyrk T.C., Bruce A.J., Romero Y., Alexander J.A., Murray J.A. Variations in presentations of esophageal involvement in lichen planus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(9):777–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.04.024
5. de Mattos Camargo Grossmann S., de Aguiar M.C., Teixeira R., do Carmo M.A. Oral lichen planus and chronic hepatitis C: A controversial association. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(5):800–4. DOI: 10.1309/HDWCT36P-0GMGP40V
6. Wang Y., Hao Y., Tang F., Chen Q. Immune mechanisms involved in the coexistence of oral lichen planus and autoimmune thyroid diseases. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021;50(2):222–8. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0124
7. Dru ijani A., Glavina A., Draganja M., Bio ina-Luken da D., Cigi L. Inflammatory markers and incidence of other autoimmune diseases in patients with oral lichen planus. *Acta Stomatol Croat.* 2019;53(4):363–70. DOI: 10.15644/asc53/4/7
8. Gubod E.R., Ramanathan A., Mohamad Zaini Z., War-nakulasuriya S. Oral lichen planus in a patient with a thymoma: A rare finding. *Cureus.* 2021;13(8):e17376. DOI: 10.7759/cureus.17376
9. Chung P.I., Hwang C.Y., Chen Y.J., Lin M.W., Chen T.J., Hua T.C. Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: A nationwide case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(8):1570–5. DOI: 10.1111/jdv.12939
10. Terziroli Beretta-Piccoli B., Invernizzi P., Gershwin M.E., Mainetti C. Skin manifestations associated with autoimmune liver diseases: A systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):394–412. DOI: 10.1007/s12016-017-8649-9
11. Деорянкова Е.В. Аногенитальные формы красного плоского лишая. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(6):762–7. [Dvoriankova E.V. Anogenital forms of lichen planus. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venereologiya.* 2019;18(6):762–7. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/klinderma201918061762
12. Schauer F., Monasterio C., Technau-Hafsi K., Kern J.S., Lazaro A., Deibert P., et al. Esophageal lichen planus: Towards diagnosis of an underdiagnosed disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(10):1189–98. DOI: 10.1080/00365521.2019.1674375
13. Rao B., Gulati A., Jobe B., Thakkar S. Esophageal lichen planus: Understanding a potentially severe stricturing disease. *Case Rep Gastrointest Med.* 2017;2017:5480562. DOI: 10.1155/2017/5480562
14. Nielsen J.A., Law R.M., Fiman K.H., Roberts C.A. Esophageal lichen planus: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2013;19(14):2278–81. DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2278
15. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(4):431–6. DOI: 10.1016/s1079-2104(99)70057-0
16. Quispel R., van Boxel O.S., Schipper M.E., Sigurdsson V., Canninga-van Dijk M.R., Kerckhoffs A., et al. High prevalence of esophageal involvement in lichen planus: A study using magnification chromoendoscopy. *Endoscopy.* 2009;41(3):187–93. DOI: 10.1055/s-0028-1119590
17. Kern J.S., Technau-Hafsi K., Schwacha H., Janb K.M., Gunther H., et al. Esophageal involvement is frequent in lichen planus: Study in 32 patients with suggestion of clinicopathologic diagnostic criteria and therapeutic implications. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1374–82. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000732
18. Fox L.P., Lightdale C.J., Grossman M.E. Lichen planus of the esophagus: What dermatologists need to know.

- J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):175–83. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.029
19. Rauschecker A.M., Levine M.S., Whitson M.J., Tondon R., Rubesin S.E., Furth E.E., et al. Esophageal lichen planus: Clinical and radiographic findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(1):101–6. DOI: 10.2214/AJR.16.16793
 20. Плотникова Е.Ю., Воложанина Л.Г., Изумнова О.А., Колмогорова Т.О. Принципы лечения хронического эзофагита различной этиологии. *Медицинский совет.* 2017;20:124–30. [Plotnikova E.U., Vologzhaniina L.G., Izumnova O.A., Kolmogorova T.O. Principles of management of chronic esophagitis of various etiologies. *Medical Council.* 2017;20:124–30. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2017-701X-2017-20-124-130
 21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив.* 2018;90(8):4–12. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Rumyantsev D.E. Modern advances in the diagnosis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv.* 2018;90(8):4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh20189084-12
 22. Teixeira C., Alves A.L., Cremers I. Esophageal lichen planus: A rare case. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(1):67–8. DOI: 10.17235/reed.2017.5332/2017
 23. Pittman M.E., Hissong E., Katz P.O., Yantiss R.K. Lymphocyte-predominant esophagitis: A distinct and likely immune-mediated disorder encompassing lymphocytic and lichenoid esophagitis. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(2):198–205. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001394
 24. Sato Y., Takenaka R., Matsumi A., Takei K., Okanoue S., Yasutomi E., et al. A Japanese case of esophageal lichen planus that was successfully treated with systemic corticosteroids. *Intern Med.* 2018;57(1):25–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.8668-16
 25. Rosic Despalatovic B., Bratanic A., Puljiz Z., Bozicovic J. Esophageal stenosis in a patient with lichen planus. *Case Rep Gastroenterol.* 2019;13(1):134–9. DOI: 10.1159/000498907
 26. Franco D.L., Islam S.R., Lam-Himlin D.M., Fleischer D.E., Pasha S.F. Presentation, diagnosis, and management of esophageal lichen planus: A series of six cases. *Case Rep Gastroenterol.* 2015;9(2):253–60. DOI: 10.1159/000437292
 27. Parvez M., Rai V., Khan E.M., Goenka M.K. Esophageal lichen planus: A rare and under-recognized disorder. *J Dig Endosc.* 2016;7(1):33–5. DOI: 10.4103/0976-5042.180099
 28. Acar S., Koksall A.S., Tozlu M., Gonullu E., Eminler A.T. Treatment of esophageal stricture due to lichen planus with intralesional triamcinolone injection. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021;33(12):1611. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002235
 29. Arshad T., Fleckenstein K., Sardana N., Scudera P.L. No lesion? No problem: Case of oesophageal lichen planus in a patient without any cutaneous lesions. *BMJ Case Rep.* 2020;13(3):e232375. DOI: 10.1136/bcr-2019-232375
 30. Kooybar N.R., Petzold G., Strabel P., Schenck M.P., Müssner R. Alleviation of erosive oral and esophageal lichen planus by the JAK1 inhibitor upadacitinib. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021;19(12):1778–80. DOI: 10.1111/ddg.14612
 31. Ravi K., Codipilly D.C., Sunjaya D., Fang H., Aroora A.S., Katzka D.A. Esophageal lichen planus is associated with a significant increase in risk of squamous cell carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(9):1902–3.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.018

Сведения об авторе

Долгушина Анастасия Ильинична* — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Олевская Елена Рафаиловна — доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: endo74@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Хихлова Алина Олеговна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alina_hihlova@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Information about the author

Anastasia I. Dolgushina* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Elena R. Olevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Head of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University.

Contact information: endo74@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Alina O. Khikhlova — Endoscopist, Department of Endoscopy, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Teaching Assistant at the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University.

Contact information: alina_hihlova@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Саенко Анна Алексеевна — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Белоусов Станислав Юрьевич — врач-патологоанатом отделения клинической патоморфологии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».

Контактная информация: nahtap@rambler.ru;
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70 (Медгородок).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-5010>

Anna A. Saenko — Teaching Assistant at the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: anna-selyanina@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Stanislav Y. Belousov — Pathologist, Department of Clinical Pathomorphology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.

Contact information: nahtap@rambler.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70 (Medgorodok).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-5010>

Поступила: 22.11.2022 Принята: 25.02.2023 Опубликовано: 30.08.2023

Submitted: 22.11.2022 Accepted: 25.02.2023 Published: 30.08.2023



Esophageal Lichen Planus as a Cause of Dysphagia: Literature Review and Clinical Observation

Anastasia I. Dolgushina^{1,*}, Elena R. Olevskaya^{1,2}, Alina O. Khikhlova^{1,2}, Anna A. Saenko¹, Stanislav U. Belousov²

¹ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

² Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

Aim: to analyze the literature data, and to raise awareness of doctors of various specialties about the methods of diagnosis and treatment of esophageal lichen planus (ELP).

Key points. In a 67-year-old female patient with complaints of difficulty swallowing solid food and weight loss, esophagogastroduodenoscopy revealed subcompensated stenosis of the middle third of the esophagus and signs of fibrinous esophagitis. Based on the characteristics of the endoscopic picture and the detection of apoptotic Civatte bodies in esophageal biopsies, a diagnosis of ELP was established. Treatment with glucocorticosteroids led to relief of symptoms and positive endoscopic dynamics. ELP is rare and the least studied, data on this disease in the literature are presented mainly in the form of clinical observations and analysis of series of cases. Typical clinical manifestations include dysphagia and odynophagia. Despite the low prevalence, ELP can be associated with serious complications: stenosis and esophageal squamous cell carcinoma. Endoscopic examination reveals characteristic signs in the esophagus: swelling, thickening and increased vulnerability of the mucosa, often with fibrin, formation of membranes and strictures. The histological picture is represented by epithelial dyskeratosis with exfoliation, lichenoid lymphocytic infiltration. The most specific histological sign is the presence of apoptotic Civatte bodies. Recommendations for the treatment of ELP are limited to the results of a series of clinical observations and include the prescription of systemic corticosteroids. The issue of supportive therapy is the least studied.

Conclusion. Analysis of the literature data and the clinical case demonstrate that lichen planus of the esophagus is one of the rare causes of dysphagia. Characteristic endoscopic and histological signs are key for the diagnosis. The management of patients with esophageal lichen planus is insufficiently defined and today includes taking of glucocorticosteroids, endoscopic dilation of stricture and dynamic endoscopic observation, given the high risk of squamous cell carcinoma in this category of patients.

Keywords: dysphagia, lichen planus, stenotic lesion of the esophagus

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

For citation: Dolgushina A.I., Olevskaya E.R., Khikhlova A.O., Saenko A.A., Belousov S.U. Esophageal Lichen Planus as a Cause of Dysphagia: Literature Review and Clinical Observation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-76-84>

Красный плоский лишай пищевода как причина дисфагии: обзор литературы и клиническое наблюдение

А.И. Долгушина^{1,*}, Е.Р. Олевская^{1,2}, А.О. Хихлова^{1,2}, А.А. Саенко¹, С.Ю. Белоусов²

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Российская Федерация

² ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Российская Федерация

Цель: представить клиническое наблюдение и провести анализ данных литературы о методах диагностики и лечения красного плоского лишая (КПЛ) пищевода.

Основные положения. У пациентки 67 лет с жалобами на нарушение глотания твердой пищи и снижение массы тела при эзофагогастродуоденоскопии выявлен субкомпенсированный стеноз средней трети пищевода и признаки фибринозного эзофагита. На основании особенностей эндоскопической картины и обнаружения апоптозных телец Сиватта в биоптатах пищевода установлен диагноз «красный плоский лишай пищевода». Лечение глюкокортикостероидами привело к купированию симптомов и положительной эндоскопической динамике. Эзофагеальная локализация КПЛ является редкой и наименее изученной, данные об этом заболевании в литературе представлены в основном в виде клинических наблюдений и анализа се-

рий случаев. Типичные клинические проявления включают в себя дисфагию и одиофагию. КПЛ может быть связан с серьезными осложнениями — стенозом и плоскоклеточным раком пищевода. Эндоскопическое исследование позволяет выявить в пищеводе характерные признаки: отек, утолщение и повышенную ранимость слизистой оболочки, часто с налетом фибрина, на фоне которых формируются мембраны и стриктуры. Гистологическая картина представлена дискератозом эпителия с отслоением, лихеноидной лимфоцитарной инфильтрацией. Наиболее специфичный гистологический признак — наличие апоптотических телец Сиватта. Рекомендации по терапии КПЛ пищевода ограничены результатами серий клинических наблюдений и включают назначение системных кортикостероидов. Наименее изучена проблема поддерживающей терапии.

Заключение. Анализ данных литературы и приведенный клинический случай показывают, что красный плоский лишай пищевода является одной из редких причин дисфагии. Решающее значение для постановки диагноза имеют характерные эндоскопические и гистологические признаки. Тактика ведения пациентов с красным плоским лишаем пищевода недостаточно определена и на сегодня включает назначение глюкокортикостероидов, эндоскопическую дилатацию при наличии стриктуры и динамическое эндоскопическое наблюдение, учитывая высокий риск развития плоскоклеточного рака у данной категории больных.

Ключевые слова: дисфагия, красный плоский лишай, стенотическое поражение пищевода

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Долгушина А.И., Олевская Е.Р., Хихлова А.О., Саенко А.А., Белоусов С.Ю. Красный плоский лишай пищевода как причина дисфагии: обзор литературы и клиническое наблюдение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-76-84>

Lichen planus (LP) is a chronic inflammatory disease of the skin and mucous membranes, less commonly affecting nails and hair, the typical elements of which are lichenoid papules. The incidence of LP is 0.14–1.27 %, middle-aged and elderly women predominate [1].

The etiology and pathogenesis of LP remain poorly understood, currently the dominant idea is that LP is an autoimmune disease mediated by T lymphocytes. It has been suggested that in response to exogenous or endogenous stimuli, Langerhans cells are activated, followed by the presentation of antigen to CD4⁺ T lymphocytes, which are sent to the lamina propria upon activation of adhesion molecules. The production of proinflammatory cytokines contributes to the stimulation of CD8⁺ T lymphocytes and further damage to the epithelium [2]. Stress, taking various medications (NSAIDs, antihypertensive drugs, chemotherapeutic agents, hydroxychloroquine, sulfonyleureas, tumor necrosis factor inhibitors) and genetic predisposition are considered as predisposing factors to LP [3, 4]. The infectious theory has been widely discussed as a pathogenetic model of LP, but no convincing evidence of this association including with viral hepatitis C has been obtained [5]. A number of studies have shown the combination of LP with other autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, celiac disease) and thymoma [6–9]. The association with primary biliary cholangitis has been demonstrated in isolated cases and is not currently generally accepted [10].

The variety of clinical forms of LP, in addition to skin, nails and hair, includes damage to the anogenital area and esophagus [11]. Esophageal

localization of LP is rare and least studied, data on this disease in the literature are presented mainly in the form of clinical observations and analysis of case series. However, a number of authors believe that esophageal LP is not so much a rare disease as a poorly studied disease, the frequency of which in the population can reach 0.1 % [12]. LP can be associated with serious complications — stenosis and squamous cell carcinoma of the esophagus [4, 13].

The presented clinical observation aims to increase the awareness of different specialties doctors about the diagnosis and treatment of esophageal LP.

Clinical observation

A 67-year-old female patient consulted a gastroenterologist with complaints of difficulty swallowing solid food and weight loss. For the first time, dysphagia was noted three months before, when it became necessary to drink liquid after eating solid food. Taking proton pump inhibitors in standard doses had no effect on clinical manifestations: dysphagia persisted, and she lost 10 kg. During fluoroscopy of the esophagus and stomach, the contrast freely passed into the stomach, in the middle third of the esophagus, a narrowing of the esophagus over 4 cm was revealed, and an axial hiatal hernia was detected. She was sent for esophagogastroduodenoscopy (EGD), which confirmed subcompensated middle third esophagus stenosis and signs of fibrinous esophagitis (Fig. 1).

Histological examination of the initial biopsy showed the presence of young granulation tissue

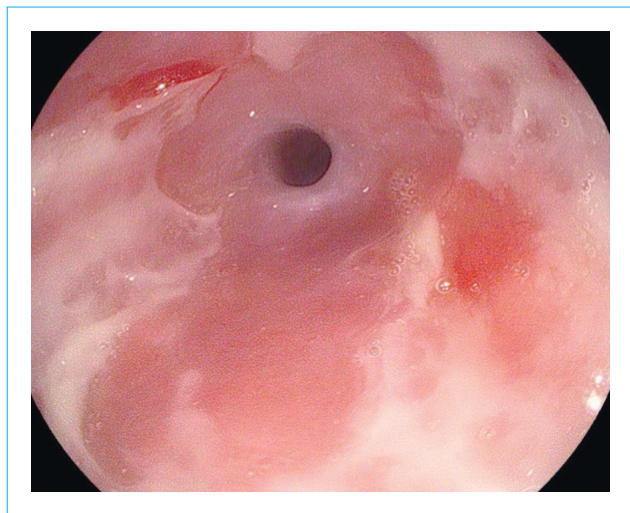


Figure 1. Subcompensated stenosis of the middle third of the esophagus against the background of fibrinous esophagitis

Рисунок 1. Субкомпенсированный стеноз средней трети пищевода на фоне фибринозного эзофагита

with fibrinous-purulent exudate and intraepithelial neutrophilic infiltration of stratified squamous epithelium. In a hospital setting, the patient underwent six sessions of endoscopic bougienage using a Savary bougie guide with a diameter of 7 to 14 mm, with a positive effect. A main feature of the endoscopic picture was the localization of circular stenosis in the middle esophagus, as well as increased fragility of the surrounding

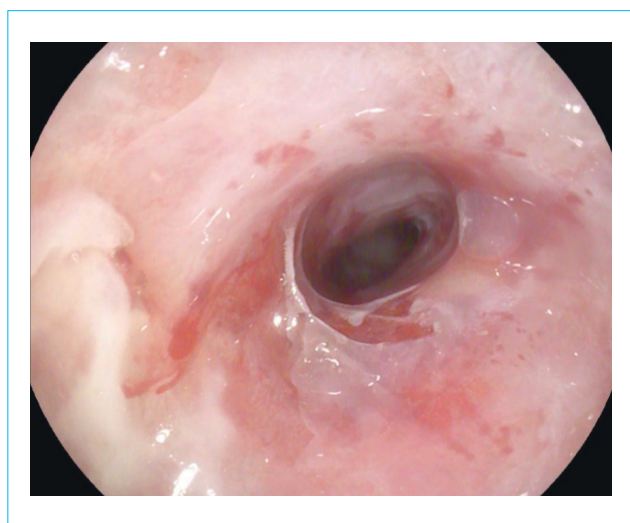


Figure 2. Matte, fragile mucous membrane of the esophagus with detachment of layers, bleeding of the underlying layers in lichen planus

Рисунок 2. Матовая хрупкая слизистая оболочка пищевода с отслоением пластов, кровоточивостью нижележащих слоев при красном плоском лишае

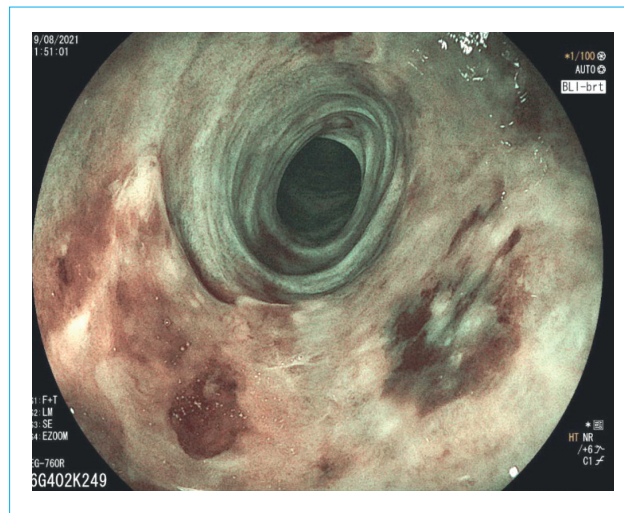


Figure 3. Trachealization of the lower third of the esophagus (inspection in the BLI-brt narrow spectrum mode)

Рисунок 3. Трахеализация нижней трети пищевода (осмотр в режиме узкого спектра BLI-brt)

mucous membrane, which, upon contact with the endoscope, ruptured and peeled off in large layers with bleeding from the underlying layers (Fig. 2).

In the distal esophagus, trachealization-like multiple circular thin membranes were identified, slightly narrowing the lumen of the esophagus (Fig. 3).

From the medical history it was known that the patient did not smoke, denied alcohol abuse and the fact of a chemical burn of the esophagus. Previously worked as a salesperson. She lived in an industrial city. The parents had suffered from cardiovascular diseases and the relatives had had no malignant neoplasms of the gastrointestinal tract. She was being observed by a general practitioner for arterial hypertension. On an ongoing basis, she was taking perindopril 4 mg and atorvastatin 10 mg; denied taking other medications or dietary supplements. The patient did not note the presence of rashes on the skin and mucous membranes. No episodes of increased body temperature, lymphadenopathy or arthritis were detected.

Physical examination: the patient had a hypersthenic physique and overweight (body mass index — 25.8 kg/m²). Thyroid gland — grade 0 according to WHO classification. The respiratory rate — 16 per minute. Breathing was vesicular, carried out in all parts of the chest, there were no adverse respiratory sounds. Pulse — 62 per minute. Systolic blood pressure — 130 mmHg, diastolic blood pressure — 60 mmHg. Heart sounds were rhythmic and clear. The mucous membrane of

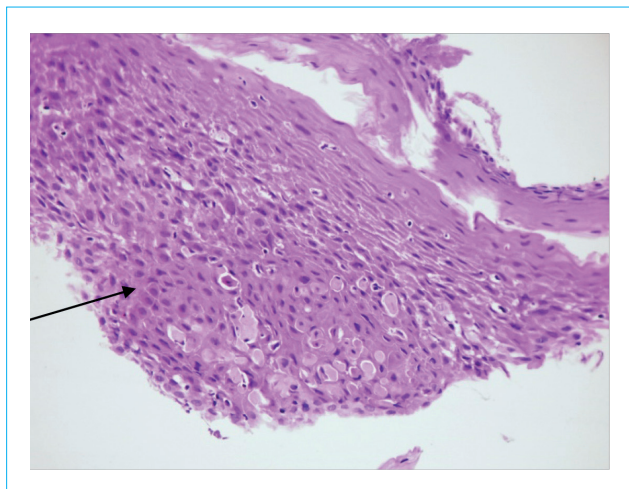


Figure 4. Matte, fragile mucous membrane of the esophagus with detachment of layers, bleeding of the underlying layers in lichen planus

Рисунок 4. Матовая хрупкая слизистая оболочка пищевода с отслоением пластов, кровоточивостью нижележащих слоев при красном плоском лишае

the oral cavity was clean, the tongue was moist and not coated. The abdomen was soft, painless on palpation. The edge of the liver did not protrude from under the edge of the costal arch, it was smooth and elastic. There was no swelling. Examination of the skin revealed no changes.

An additional examination was carried out: general clinical, biochemical laboratory tests and ultrasound examination of the abdominal organs were normal. Additionally, studies were carried out to exclude tuberculosis: chest X-ray and Diaskintest, which did not reveal any pathological changes. Serological markers of herpetic and cytomegalovirus infections were negative. Ileocolonoscopy did not demonstrate changes in the colon and ileum characteristic of inflammatory bowel diseases.

Repeat biopsy was performed in the upper, middle and lower esophagus after endoscopic bougienage, proton pump inhibitors and antacids therapy. Histological findings showed esophageal squamous non-keratinizing epithelium with a mature lining the surface in fragment of the mucosa. The angiomatosis, diffuse pronounced lymphocytic and neutrophil infiltration were noted in lamina propria. No band-like lymphocytic infiltration with degeneration of basal keratinocytes was detected. Layers of mature squamous non-keratinizing epithelium involving single oxyphilic apoptotic keratinocytes (Civatte bodies) were located separately (Fig. 4). Taking into account the specific endoscopic picture of the esophagus (mucosal fragility, mucosal denudation, fibrinous plaque, stenosis, trachealization) and the detection

of apoptotic Civatte bodies, the diagnosis of esophageal lichen planus was made.

Taking into account the progressive clinical picture of esophageal stenosis, a decision was made on the need for further therapy with

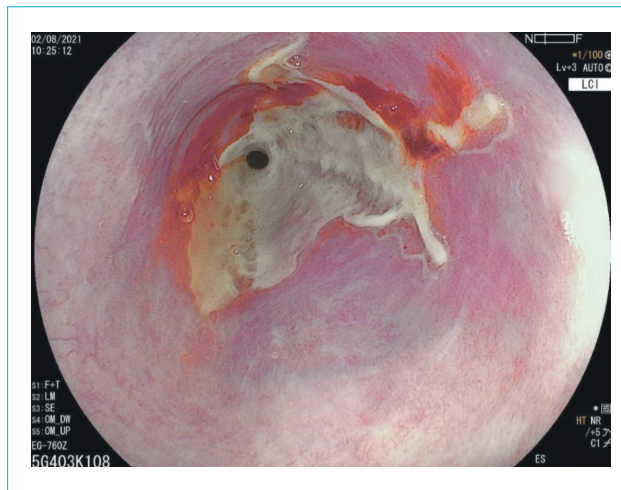


Figure 5. Endoscopic picture of lichen planus of the esophagus after a course of endoscopic bougienage against the background of antireflux therapy before the prescription of glucocorticosteroids (examination in the LCI color visualization mode)

Рисунок 5. Эндоскопическая картина красного плоского лишая пищевода после курса эндоскопического бужирования на фоне антирефлюксной терапии до назначения глюкокортикостероидов (осмотр в режиме улучшения цветовой визуализации LCI)

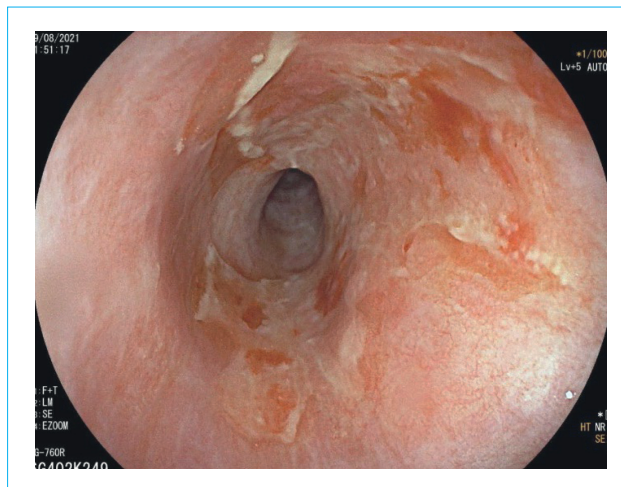


Figure 6. Endoscopic picture of lichen planus of the esophagus after the administration of glucocorticosteroids (prednisolone 40 mg) on day 14: expansion of the lumen of the esophagus, decrease in the thickness of fibrinous plaque

Рисунок 6. Эндоскопическая картина плоского лишая пищевода после назначения глюкокортикостероидов (преднизолон 40 мг) на 14-е сутки: расширение просвета пищевода, уменьшение толщины фибринозного налета

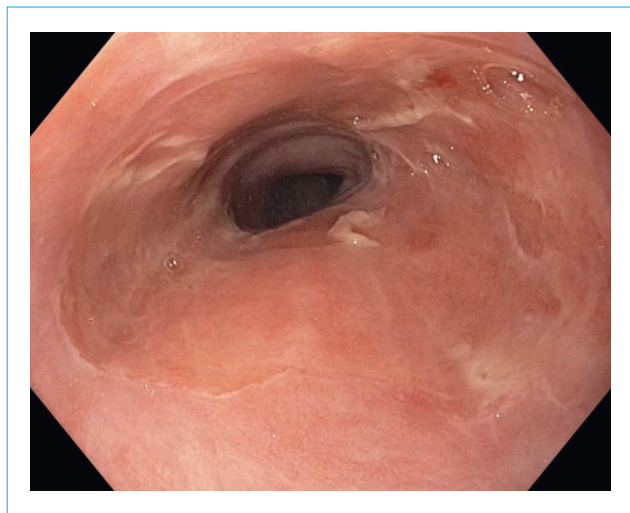


Figure 7. Endoscopic picture of lichen planus of the esophagus after a month of treatment with glucocorticosteroids (prednisolone 40 mg), positive dynamics

Рисунок 7. Эндоскопическая картина красного плоского лишая пищевода спустя месяц лечения глюкокортикостероидами (преднизолон 40 мг), положительная динамика

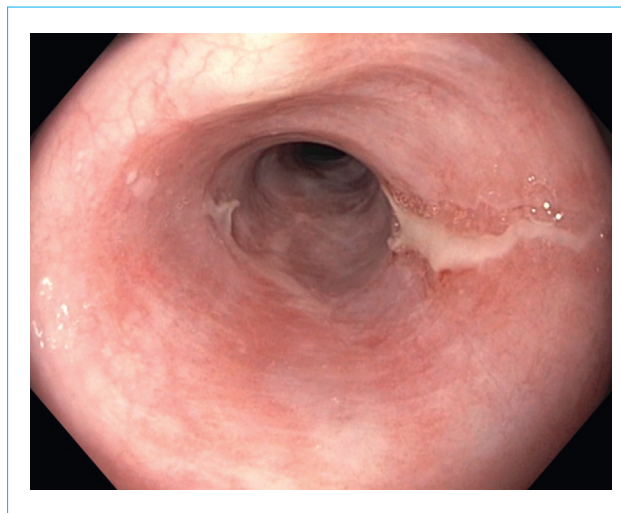


Figure 8. Endoscopic picture of lichen planus of the esophagus after reducing the dose of glucocorticosteroids (prednisolone 10 mg) after 3 months

Рисунок 8. Эндоскопическая картина плоского лишая пищевода после снижения дозы глюкокортикостероидов (преднизолон 10 мг) спустя 3 месяца

glucocorticosteroids. While taking 40 mg prednisolone during the first month, the symptoms of dysphagia were relieved and positive endoscopic image were noted (Figs. 5–7).

Subsequently, the dose of prednisolone was reduced to 10 mg, dysphagia resumed and esophageal changes recurred within several weeks when attempt was made to to reduce or completely cancel it (Fig. 8). Accordingly, a prolong prednisolone therapy with endoscopic management and control of side effects were recommended.

Discussion

The first description of esophageal lichen planus was made simultaneously by B.M. Al-Shihabi and L.G. Lefer in 1982 [14]. Since that time, the prevalence of esophageal lichen planus remain unspecified. A retrospective analysis of medical records of 584 patients with oral LP shown endoscopic signs of esophagitis in 4 patients only, endoscopy was performed in patients with dysphagia [15]. Subsequently, some authors demonstrated a significantly higher incidence of concomitant esophagitis in oral and cutaneous LP. R. Quispel et al. found esophageal changes in 50 % of patients with skin and oral rashes (12 out of 24 patients), later J.S. Kern et al. shown similar findings [16, 17]. Extraesophageal manifestations of cutaneous LP are not obligate, that cause of difficulty of assessing the true prevalence of esophageal lichen

planus. L.P. Fox et al. investigated esophageal involvement as the soul or first manifestation of LP developed in 14 of 72 patients [18]. Oral LP was present in 89 % of patients, genital LP — in 42 %, cutaneous — in 38 %. F. Schauer et al. presented data on 52 patients with previously diagnosed cutaneous and mucosal LP, when 34 (65.4 %) patients had esophageal lichen planus. Findings shown no correlation between the frequency of involvement of the esophagus and the oral cavity, however, the authors noted combined severe esophagitis and genital involvement are associated with LP among patients [12]. The absence of cutaneous manifestations of lichen planus with esophageal changes in the presented clinical case demonstrates the difficulty of establishing the diagnosis, it required targeted biopsy. The possibility of asymptomatic esophageal LP also makes the diagnosis difficult. Typical clinical manifestations include dysphagia and odynophagia. Heartburn and regurgitation are not common, so many authors suggest previous unsuccessful therapy with proton pump inhibitors as an additional sign. Dysphagia and ineffective antireflux treatment can indicate to esophageal lichen planus in our clinical case. In general, the prevalence of symptomatic types varies from 33 to 70–81 % by various authors, but some researchers state a higher frequency [16–18]. Thus, according to the Mayo Clinic, all patients (25 people) had complaints [4], as well as per A. Rauschecker et al. (15 patients) [19]. One

recent study included 34 patients with esophageal lichen planus and 18 — without esophageal involvement of comparison group showed the importance of dysphagia as leading clinical symptom that correlates with the severity of esophageal lesion [12].

The endoscopic picture represented by specific mucosal changes and esophageal stenosis localized in the proximal esophagus, it is possible to differentiate lichen planus and reflux esophagitis. Endoscopy allows to identify characteristic signs in the esophagus, represented by edema, thickening, increased mucosal fragility with fibrinous surface, formed membranes and strictures. The findings are localized in the proximal esophagus in most cases (89 %) [18]. Altered esophageal mucosa is sensitive to any mechanical impact (passing an endoscope, biopsy forceps), may rupture and exfoliate with whitish plaques, severe bleeding and erosion of the underlying layer. The nonspecificity of endoscopic picture is another reason to make correct diagnosis difficult. ELP can be mistaken for various esophageal diseases: erosive reflux esophagitis, eosinophilic esophagitis, “sloughing” (exfoliative) esophagitis, epidermolysis bullosa, esophageal pemphigus, viral esophagitis [20, 21]. Concomitant *Candida* colonization of affected esophageal areas is possible.

The data on X-ray for esophageal lichen planus are extremely limited. Single studies demonstrate the presence of proximal strictures and diffuse narrowing of esophageal lumen as radiological signs of the disease, highlighting the difficulty to differ eosinophilic esophagitis [19].

Histopathology is a main method that verifies the diagnosis, which allow to reveal epithelial dyskeratosis with detachment, lichenoid lymphocytic infiltration and the most specific sign of intraepithelial apoptosis — Civatte bodies look like homogeneous eosinophilic globules in basal epithelium and superficial lamina propria [12]. Civatte bodies are specific feature of esophageal LP, but incidence is low — about 40 % of cases [22]. Our clinical observation demonstrates informativeness of histology increase with biopsy in all parts of the esophagus, while taking biopsy samples of fibrinous plaques should be observed. Lymphocytic mucosal infiltration in the esophagus is not pathognomonic of ELP and immunohistochemical studies to establish T cell association (CD3, CD4 and CD8) do not help differentiate esophageal LP from other diseases including drug-induced and infectious esophagitis [2]. M. Pittman et al. reported esophageal lymphocytic infiltration occurs both in Crohn's disease and in other autoimmune disorders [23].

Recommendations for the treatment of esophageal LP are limited by results of clinical case series. As a rule, most of the presented cases of esophageal LP were accompanied by dysphagia and stricture required endoscopic bougienage or balloon dilatation. However, endoscopic treatment have unstable effect and high rate of restenosis remains as with many other systemic esophageal disorders, thus it requires the search of specific therapy [24].

Most authors consider systemic or topical corticosteroids as the first line of therapy in symptomatic patients. Induction dose of prednisolone 40–60 mg (or methylprednisolone 32 mg) for 4–6 weeks leads to positive clinical and endoscopic dynamics in most patients [18, 25]. The effectiveness of topical corticosteroids was studied in retrospective review of patients cards treated from 1995 to 2016 at the Mayo Clinic: 32 patients were prescribed 3 mg budesonide dissolved in 10 mL sirupus 2 times or 0.3 mg/mL budesonide-rincinol gel and 8 patients were prescribed 880 mcg fluticasone 2 times a day. Evaluation of the response to therapy performed after an average of 3.2 months: the majority of patients noted reduction of dysphagia and improvement of endoscopic picture; 18 % patients required to switch to another therapy. However, even with an effective induction regimen in patients with esophageal LP, when GCS is discontinued, the relapse rate reaches 84 % [26].

Our clinical observation shows the need for further research to allow regulating maintenance treatment. Currently, some authors recommend systemic corticosteroids in lower doses, switching to topical corticosteroids or combination corticosteroids with azathioprine 2 mg/kg body weight as maintenance therapy [17, 27]. It should be noted that data on the effectiveness of therapy required to clarify in future investigation. Management for patients who do not respond to corticosteroids are even less certain. Successful using of triamcinolone injections in the esophageal strictures have been reported in nine cases [28]. Typically, the retinoic acid analogue acitretin or various immunosuppressants (methotrexate, cyclosporine, rituximab, tacrolimus, thalidomide and mycophenolate mofetil) are prescribed in most cases of failure of the first-line therapy [29]. There is evidence of effective use of the Janus kinase inhibitors tofacitinib and upadacitinib in esophageal lichen planus [30]. A case of covered metal stent installation into esophageal lumen with relief of clinical symptoms and previous unsuccessful corticosteroids therapy was also described [24].

Although data on the natural history of esophageal LP are limited, there is increasing evidence that lichen planus may be associated with esophageal squamous cell carcinoma. K. Ravi et al. showed developed carcinoma during endoscopic observation that in 8 out of 132 patients (6.1 %). The analysis revealed no additional factors associated with esophageal cancer including age, prevalence of lichen planus and previous therapy. Given that cancer developed within the first year in half of the patients, repeat endoscopy after 6–12 months can be appropriate [31].

Conclusion

Esophageal lichen planus is one of rare causes of dysphagia. Additional criteria are female gender, older age, cutaneous and mucosal lichen planus allow including esophageal lichen planus in the differential diagnosis of dysphagia. Endoscopy and histology are crucial for the diagnosis.

Management of patients with esophageal lichen planus include glucocorticosteroids, endoscopic dilation and endoscopy surveillance, as there is high risk of developing squamous cell carcinoma.

References / Литература

1. Общероссийская общественная организация «Российское общество дерматовенерологов и косметологов». Лишай красный плоский: Клинические рекомендации. 2020. [Russian Society of Dermatovenereologists and Cosmetologists. Lichen planus: Clinical guidelines., 2020. (In Russ.).]
2. Chandan V.S., Murray J.A., Abraham S.C. Esophageal lichen planus. *Arch Pathol Lab Med.* 2008;132(6):1026–9. DOI: 10.5858/2008-132-1026-ELP
3. Ismail S.B., Kumar S.K., Zain R.B. Oral lichen planus and lichenoid reactions: Etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007;49(2):89–106. DOI: 10.2334/josnusd.49.89
4. Katzka D.A., Smyrk T.C., Bruce A.J., Romero Y., Alexander J.A., Murray J.A. Variations in presentations of esophageal involvement in lichen planus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(9):777–82. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.04.024
5. de Mattos Camargo Grossmann S., de Aguiar M.C., Teixeira R., do Carmo M.A. Oral lichen planus and chronic hepatitis C: A controversial association. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(5):800–4. DOI: 10.1309/HDWCT36P-0GMGP40V
6. Wang Y., Hao Y., Tang F., Chen Q. Immune mechanisms involved in the coexistence of oral lichen planus and autoimmune thyroid diseases. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2021;50(2):222–8. DOI: 10.3724/zdxbyxb-2021-0124
7. Dru ijani A., Glavina A., Draganja M., Bio ina-Lukenda D., Cigi L. Inflammatory markers and incidence of other autoimmune diseases in patients with oral lichen planus. *Acta Stomatol Croat.* 2019;53(4):363–70. DOI: 10.15644/asc53/4/7
8. Gubod E.R., Ramanathan A., Mohamad Zaini Z., Waranakulasuriya S. Oral lichen planus in a patient with a thymoma: A rare finding. *Cureus.* 2021;13(8):e17376. DOI: 10.7759/cureus.17376
9. Chung P.I., Hwang C.Y., Chen Y.J., Lin M.W., Chen T.J., Hua T.C. Autoimmune comorbid diseases associated with lichen planus: A nationwide case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(8):1570–5. DOI: 10.1111/jdv.12939
10. Terziroli Beretta-Piccoli B., Invernizzi P., Gershwin M.E., Mainetti C. Skin manifestations associated with autoimmune liver diseases: A systematic review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):394–412. DOI: 10.1007/s12016-017-8649-9
11. Дворянкова Е.В. Аногенитальные формы красного плоского лишая. *Клиническая дерматология и венерология.* 2019;18(6):762–7. [Dvoriankova E.V. Anogenital forms of lichen planus. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venereologiya.* 2019;18(6):762–7. (In Russ.).] DOI: 10.17116/klinderma201918061762
12. Schauer F., Monasterio C., Technau-Hafsi K., Kern J.S., Lazaro A., Deibert P., et al. Esophageal lichen planus: Towards diagnosis of an underdiagnosed disease. *Scand J Gastroenterol.* 2019;54(10):1189–98. DOI: 10.1080/00365521.2019.1674375
13. Rao B., Gulati A., Jobe B., Thakkar S. Esophageal lichen planus: Understanding a potentially severe stricturing disease. *Case Rep Gastrointest Med.* 2017;2017:5480562. DOI: 10.1155/2017/5480562
14. Nielsen J.A., Law R.M., Fiman K.H., Roberts C.A. Esophageal lichen planus: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2013;19(14):2278–81. DOI: 10.3748/wjg.v19.i14.2278
15. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(4):431–6. DOI: 10.1016/s1079-2104(99)70057-0
16. Quispe R., van Boxel O.S., Schipper M.E., Sigurdson V., Canninga-van Dijk M.R., Kerckhoffs A., et al. High prevalence of esophageal involvement in lichen planus: A study using magnification chromoendoscopy. *Endoscopy.* 2009;41(3):187–93. DOI: 10.1055/s-0028-1119590
17. Kern J.S., Technau-Hafsi K., Schwacha H., Janb K.M., Gunthere H., et al. Esophageal involvement is frequent in lichen planus: Study in 32 patients with suggestion of clinicopathologic diagnostic criteria and therapeutic implications. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1374–82. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000732
18. Fox L.P., Lightdale C.J., Grossman M.E. Lichen planus of the esophagus: What dermatologists need to know. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):175–83. DOI: 10.1016/j.jaad.2010.03.029
19. Rauschecker A.M., Levine M.S., Whitson M.J., Tondon R., Rubesin S.E., Furth E.E., et al. Esophageal lichen planus: Clinical and radiographic findings in eight patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2017;208(1):101–6. DOI: 10.2214/AJR.16.16793
20. Плотникова Е.Ю., Воложанина Л.Г., Игумнова О.А., Колмогорова Т.О. Принципы лечения хронического эзофагита различной этиологии. *Медицинский со-*

- вем. 2017;20:124–30. [Plotnikova E.U., Vologzhani-na L.G., Igumnova O.A., Kolmogorova T.O. Principles of management of chronic esophagitis of various etiologies. *Medical Council*. 2017;20:124–30. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-20-124-130
21. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Румянцев Д.Е. Современные достижения в диагностике и лечении рефрактерной формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):4–12. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Rumyantseva D.E. Modern advances in the diagnosis and treatment of refractory gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(8):4–12. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh20189084-12
 22. Teixeira C., Alves A.L., Cremers I. Esophageal lichen planus: A rare case. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(1):67–8. DOI: 10.17235/reed.2017.5332/2017
 23. Pittman M.E., Hissong E., Katz P.O., Yantiss R.K. Lymphocyte-predominant esophagitis: A distinct and likely immune-mediated disorder encompassing lymphocytic and lichenoid esophagitis. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(2):198–205. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001394
 24. Sato Y., Takenaka R., Matsumi A., Takei K., Okanoue S., Yasutomi E., et al. A Japanese case of esophageal lichen planus that was successfully treated with systemic corticosteroids. *Intern Med*. 2018;57(1):25–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.8668-16
 25. Rosic Despalatovic B., Bratanic A., Puljiz Z., Bozicovic J. Esophageal stenosis in a patient with lichen planus. *Case Rep Gastroenterol*. 2019;13(1):134–9. DOI: 10.1159/000498907
 26. Franco D.L., Islam S.R., Lam-Himlin D.M., Fleischer D.E., Pasha S.F. Presentation, diagnosis, and management of esophageal lichen planus: A series of six cases. *Case Rep Gastroenterol*. 2015;9(2):253–60. DOI: 10.1159/000437292
 27. Parvez M., Rai V., Khan E.M., Goenka M.K. Esophageal lichen planus: A rare and under-recognized disorder. *J Dig Endosc*. 2016;7(1):33–5. DOI: 10.4103/0976-5042.180099
 28. Acar S., Koksall A.S., Tozlu M., Gonullu E., Eminler A.T. Treatment of esophageal stricture due to lichen planus with intralesional triamcinolone injection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(12):1611. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002235
 29. Arshad T., Fleckenstein K., Sardana N., Scudera P.L. No lesion? No problem: Case of oesophageal lichen planus in a patient without any cutaneous lesions. *BMJ Case Rep*. 2020;13(3):e232375. DOI: 10.1136/bcr-2019-232375
 30. Kooybar N.R., Petzold G., Ströbel P., Schön M.P., Mössner R. Alleviation of erosive oral and esophageal lichen planus by the JAK1 inhibitor upadacitinib. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(12):1778–80. DOI: 10.1111/ddg.14612
 31. Ravi K., Codipilly D.C., Sunjaya D., Fang H., Aroora A.S., Katzka D.A. Esophageal lichen planus is associated with a significant increase in risk of squamous cell carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(9):1902–3.e1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.10.018

Information about the author

Anastasia I. Dolgushina* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.

Contact information: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Elena R. Olevskaia — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Endoscopy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Head of the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University.

Contact information: endo74@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Alina O. Khikhlova — Endoscopist, Department of Endoscopy, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital; Teaching Assistant at the Department of Hospital Surgery, South Ural State Medical University.

Contact information: alina_hihlova@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

Сведения об авторе

Долгушина Анастасия Ильинична* — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dolgushinaai@yandex.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Олевская Елена Рафаиловна — доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: endo74@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7385-8505>

Хихлова Алина Олеговна — врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница»; ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: alina_hihlova@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6444-4573>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Anna A. Saenko — Teaching Assistant at the Department of Hospital Therapy, South Ural State Medical University.
Contact information: anna-selyanina@mail.ru;
454092, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Stanislav Y. Belousov — Pathologist, Department of Clinical Pathomorphology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital.
Contact information: nahtap@rambler.ru;
454048, Chelyabinsk, Vorovskogo str., 70 (Medgorodok).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-5010>

Саенко Анна Алексеевна — ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: anna-selyanina@mail.ru;
454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2569-1699>

Белоусов Станислав Юрьевич — врач-патологоанатом отделения клинической патоморфологии, ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница».
Контактная информация: nahtap@rambler.ru;
454048, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 70 (Медгородок).
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8918-5010>

Submitted: 22.11.2022 Accepted: 25.02.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 22.11.2022 Принята: 25.02.2023 Опубликовано: 30.08.2023



Эхинококковая обструкция — редкая причина острого панкреатита и механической желтухи

С.А. Будзинский^{1,2}, С.Г. Шаповальянц^{1,2}, Р.В. Плахов^{1,2}, М.В. Мурашкина^{2,*},
Е.А. Воробьева^{1,2}, Д.Р. Бердиева², П.В. Усякий¹, Е.Д. Федоров^{1,2}

¹ ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать алгоритм диагностики и лечения острого панкреатита и механической желтухи, вызванных обструкцией терминального отдела общего желчного протока дочерней эхинококковой кистой.

Основные положения. Представлен клинический случай острой эхинококковой обструкции терминального отдела холедоха у пациента с осложненным течением эхинококкоза печени. Мужчина 33 лет госпитализирован с жалобами на боль в эпигастрии и правом подреберье, пожелтение кожных покровов и склер. В анамнезе в 2019 г. по поводу эхинококкового поражения печени и желчного пузыря были выполнены удаление кисты 7-го сегмента печени и холецистэктомия. Выявлены лейкоцитоз, гипербилирубинемия и повышение уровня трансаминаз, при трансабдоминальном УЗИ — признаки дилатации желчевыводящих протоков на всем протяжении. При дуоденоскопии в устье большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК) обнаружено фиксированное желтовато-белое образование овальной формы с полупрозрачной капсулой, полностью блокирующее отток желчи и панкреатического сока. После выполнения неканюляционной эндоскопической папиллотомии отмечена миграция субстрата (эхинококковой кисты) в ДПК с возобновлением активного поступления желчи и панкреатического секрета. Для детального осмотра желчных протоков проведена пероральная транспапиллярная холангиоскопия. Эхинококковых кист, остаточных паразитарных структур и нарушения целостности билиарного дерева на всем протяжении выявлено не было. Вмешательство завершено панкреатическим стентированием. После комплексного лечения в отделении реанимации и хирургии и при полной стабилизации состояния пациент выписан с рекомендациями по дальнейшему лечению в специализированной клинике.

Заключение. Миграция дочерней кисты из эхинококкового очага печени может стать одной из редких причин острой блокады терминального отдела холедоха и острого обтурационного панкреатита. Сочетание клинических, лучевых и эндоскопических методов позволяет своевременно диагностировать и устранить это редкое осложнение эхинококкоза печени с последующим успешным лечением.

Ключевые слова: ЭРХПГ, холангиоскопия, острый панкреатит, эхинококкоз, механическая желтуха, острая блокада терминального отдела холедоха

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Плахов Р.В., Мурашкина М.В., Воробьева Е.А., Бердиева Д.Р., Усякий П.В., Федоров Е.Д. Эхинококковая обструкция — редкая причина острого панкреатита и механической желтухи. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):85–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-85-91>

Echinococcal Cyst Blockade — the Rare Cause of Acute Pancreatitis and Obstructive Jaundice

Stanislav A. Budzinsky^{1,2}, Sergei G. Shapovaliants^{1,2}, Roman V. Plakhov^{1,2}, Margarita V. Murashkina^{2,*},
Elizaveta A. Vorobieva^{1,2}, Dinara R. Berdieva², Pavel V. Usyakiy¹, Evgeniy D. Fedorov^{1,2}

¹ City Clinical Hospital No. 31 named after academician G.M. Savelyeva, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aim: demonstrate an algorithm for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis and obstructive jaundice caused by obstruction of the terminal part of the common bile duct by daughter echinococcal cyst.

Key points. The article presents a clinical case of acute echinococcal obstruction of the terminal part of the common bile duct in a patient with a complicated course of liver echinococcosis. A 33-year-old man was hospitalized with

epigastrium and right hypochondrium pains and jaundice. In 2019 the patient underwent the removal of a cyst in the 7th liver segment and cholecystectomy for liver and gallbladder echinococcal lesions. Laboratory research revealed leukocytosis, hyperbilirubinemia and an increase in the transaminases level. Transabdominal ultrasound showed signs of dilatation throughout bile ducts. Duodenoscopy revealed a fixed yellowish-white oval formation with translucent capsule, completely blocking bile and pancreatic juice outflow at the major duodenal papilla. After non-cannulation endoscopic papillotomy, migration of the substrate (echinococcal cyst) into the duodenum was noted, active flow of bile and pancreatic secretions was restored. Oral transpapillary cholangioscopy was performed for a detailed bile ducts examination. It revealed no echinococcal cysts, residual parasitic structures or biliary tree lesions. The treatment was completed with pancreatic stenting. After complex treatment in the intensive care and surgery unit with complete condition stabilization, the patient was discharged with recommendations for further treatment in a specialized clinic.

Conclusion. Migration of a daughter cyst from the echinococcal liver focus can cause acute blockade of the terminal part of the common bile duct and acute obstructive pancreatitis. The combination of clinical, radiological and endoscopic methods allows to diagnose and eliminate this rare complication of liver echinococcosis with subsequent successful treatment.

Keywords: ERCP, cholangioscopy, acute pancreatitis, echinococcosis, obstructive jaundice, acute blockade of the terminal portion of the common bile duct

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

For citation: Budzinsky S.A., Shapovaliants S.G., Plakhov R.V., Murashkina M.V., Vorobieva E.A., Berdieva D.R., Usyakiy P.V., Fedorov E.D. Echinococcal Cyst Blockade — the Rare Cause of Acute Pancreatitis and Obstructive Jaundice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):85–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-85-91>

Эхинококкоз печени вызывается цестодами семейства *Taeniidae* отряда *Cyclophyllida* — *Echinococcus granulosus* (A. Batsch, 1786). Эхинококк имеет непрямой жизненный цикл и должен развиваться со сменой двух хозяев — промежуточного и окончательного. Человек — промежуточный хозяин, основным источником инвазии для эхинококка становятся животные, зараженные половозрелыми гельминтами, или продукты питания, выращенные в регионах, эндемичных по данному заболеванию. Паразиты с помощью крючьев фиксируются на слизистой оболочке кишки, откуда имплантируются в венозные либо лимфатические коллекторы. Чаще всего по верхней брыжеечной вене они попадают в воротную вену и оседают в печени [1].

Эхинококкоз опасен своими осложнениями и редко встречается в клинической практике врачей-эндоскопистов. Прорыв содержимого эхинококковой кисты печени в билиарные пути встречается в 8–35 % всех осложненных случаев данного паразитарного заболевания [1]. Его клиническая картина связана с наличием острого панкреатита, механической желтухи, печеночной недостаточности и выраженной иммуносупрессии [2]. Тяжесть состояния таких пациентов диктует необходимость срочного выполнения диагностических и лечебных вмешательств.

Для извлечения мигрировавших в желчные протоки эхинококковых цист активно применяют эндоскопические ретроградные методики [3]. Однако описаний случаев неотложного эндоскопического лечения острой блокады терминального отдела холедоха эхинококковой кистой крайне мало.

Пациент Г. 33 лет экстренно госпитализирован в ГКБ № 31 ДЗ г. Москвы 10.11.2021 г. с жалобами на боль в эпигастрии и правом подреберье,

желтушность кожных покровов и склер, тошноту. Эти жалобы появились за 4 суток до госпитализации в стационар и постепенно нарастали.

Из анамнеза известно, что пациент занят в сельскохозяйственной деятельности, проживает в эндемически неблагоприятном районе по эхинококкозу (Кемеровская область). В 2019 г. по поводу эхинококкоза печени и эхинококкового поражения желчного пузыря выполнены хирургическое удаление эхинококковой кисты 7-го сегмента печени и холецистэктомия. В послеоперационном периоде клинических проявлений рецидива заболевания не зафиксировано, медикаментозное лечение не получал.

При физикальном осмотре на момент госпитализации определялись иктеричность склер и кожного покрова, болезненность в верхних отделах живота умеренной интенсивности без перитонеальной симптоматики.

По данным лабораторных методов исследования выявлены лейкоцитоз ($11,2 \times 10^9/\text{л}$), билирубинемия (154,85 мкмоль/л; уровень прямого билирубина — 97,86 мкмоль/л) и повышение активности трансаминаз (АЛТ — 339,7 ЕД/л, АСТ — 135,2 ЕД/л). При трансабдоминальном УЗИ были выявлены дилатация общего желчного протока до 10,5 мм при отсутствии в его просвете видимых включений, расширение внутрипеченочных желчных протоков, в частности сегментарных, до 3 мм. Кроме того, обнаружены диффузные изменения поджелудочной железы без признаков острого воспаления, печень не изменена.

Через 36 ч после госпитализации в хирургическое отделение на фоне комплексной терапии (гепатопротекторной, инфузионной, спазмолитической) состояние пациента ухудшилось: усилились боли в эпигастриальной области, принявшие

опоясывающий характер, присоединилась многократная рвота, уровень альфа-амилазы повысился до 3390 ЕД/л. При повторном трансабдоминальном УЗИ выявлены признаки острого отечного панкреатита: поджелудочная железа утолщена, головка — 31 мм, тело — 20 мм, хвост — 27 мм, контуры нечеткие, эхогенность повышена, в панкреатической сумке в проекции головки и тела поджелудочной железы — острое скопление жидкости размерами 43 × 21 мм. По совокупности клинических проявлений и результатов обследования заподозрено развитие острого билиарного панкреатита на фоне острой блокады терминального отдела холедоха, в связи с чем проведено неотложное эндоскопическое вмешательство.

При выполнении ретроградной транспапиллярной операции использовали дуоденоскоп TJF-180 («Olympus», Япония), электрохирургический блок ESG-300 («Olympus», Япония), инструментарий — игольчатый и типичный папиллотомы, корзинку Дормиа, ревизионный баллон, струны-проводники и панкреатический стент («Olympus», Япония; «Boston Scientific», США). Для выполнения контрольной ревизии билиарного тракта под визуальным контролем применяли пероральный холангиоскоп Spy Glass DSII («Boston Scientific», США).

При дуоденоскопии в устье большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК) обнаружено фиксированное желтовато-белое образование овальной формы с полупрозрачной капсулой, до 1 см диаметром, которое частично пролабировало в просвет ДПК и полностью блокировало отток желчи и панкреатического сока (рис. 1).

С использованием игольчатого папиллотомы (режим — Pulse Cut Slow 30, эффект — 2) выполнена неканюляционная эндоскопическая

папиллосфинктеротомия (ЭПСТ) длиной до 10 мм, после чего отмечена быстрая миграция эхинококковой цисты в ДПК и далее — в тощую кишку. Из широко открытого устья холедоха (до 7–8 мм) активно поступала желчь, а из устья главного панкреатического протока, локализованного на 4 мм ниже и правее, — панкреатический секрет. Характерно, что на фоне длительной обструкции и растяжения ампулы большого сосочка ДПК и устья холедоха эхинококковой цистой необходимости в дополнительной канюляционной папиллосфинктеротомии не было (рис. 2, 3).

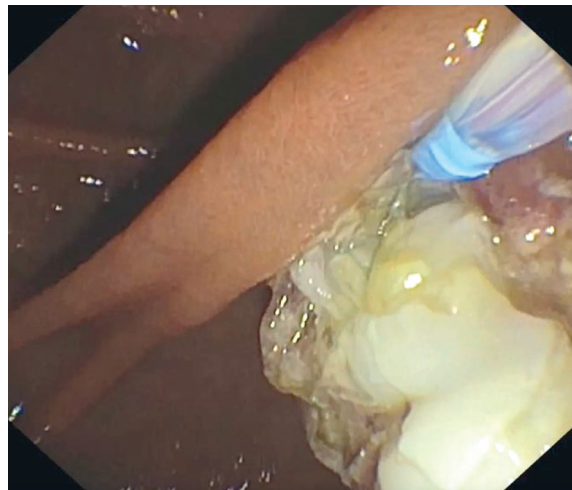


Рисунок 2. Неканюляционная ЭПСТ игольчатым папиллотомом

Figure 2. Non-cannulated endoscopic papillosphincterotomy with needle papillotome

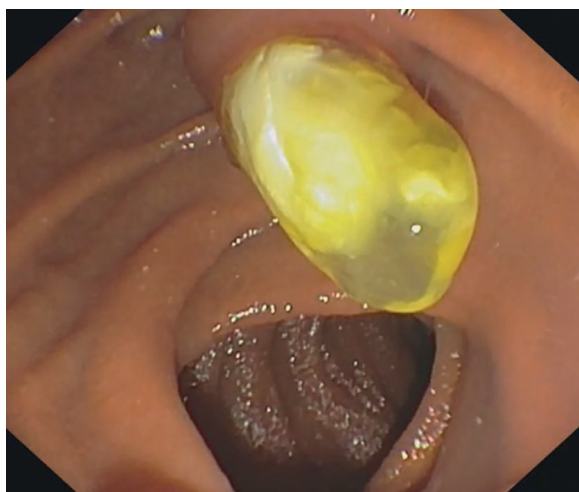


Рисунок 1. Дуоденоскопия — блокада терминального отдела холедоха эхинококковой цистой

Figure 1. Duodenoscopy — blockage of the terminal portion of the common bile duct by the echinococcal cyst

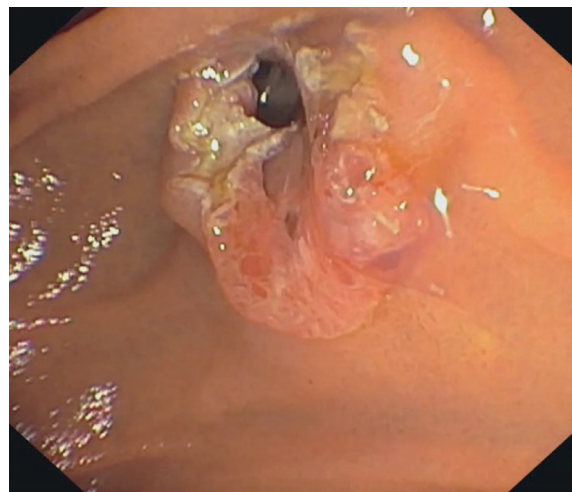


Рисунок 3. Широкое раскрытие устья холедоха после выполнения разреза и миграции эхинококковой цисты

Figure 3. Wide opening of the choledochal orifice after incision and migration of the echinococcal cyst

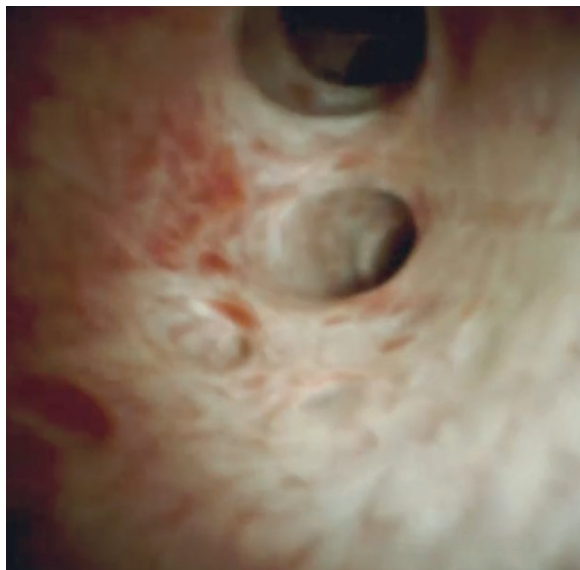


Рисунок 4. Пероральная транспапиллярная холангиоскопия — гиперемия слизистой оболочки желчных протоков, усиленный сосудистый рисунок, умеренная очаговая инфильтрация слизистой оболочки с наличием петехиальных кровоизлияний

Figure 4. Peroral transpapillary cholangioscopy — hyperemia of mucosa bile ducts, increased vascular pattern, moderate focal infiltration of mucosa with petechial haemorrhages

Для дополнительного визуального осмотра билиарного тракта и верификации диагноза проведена пероральная транспапиллярная холангиоскопия. Желчное дерево осмотрено от сегментарных протоков и конfluence до области ЭПСТ. Долевые и сегментарные протоки слева и справа расширены до 7–8 мм, при этом слизистая оболочка желчных протоков гиперемирована на всем протяжении, отмечались усиление сосудистого рисунка, умеренная ее очаговая инфильтрация с наличием петехиальных кровоизлияний. Наиболее выраженные изменения зафиксированы в протоковой системе левой доли печени. Однако инородных тел, патологических тканевых образований, аномально извитых сосудов и изъязвлений обнаружено не было (рис. 4).

С учетом клинической картины острого билиарного панкреатита вмешательство завершено лечебным панкреатодуоденальным стентированием пластиковым эндопротезом с двусторонними флепами-крыльями типа «Amsterdam» диаметром 7 Fr и длиной 5 см (рис. 5, 6).

Из-за тяжелого течения острого панкреатита после эндоскопического вмешательства пациент госпитализирован в отделение реанимации, где в течение 6 суток проводилось комплексное лечение, включавшее инфузионную, антибактериальную, антикоагулянтную и гастропротективную терапию. На фоне положительной клинической динамики,

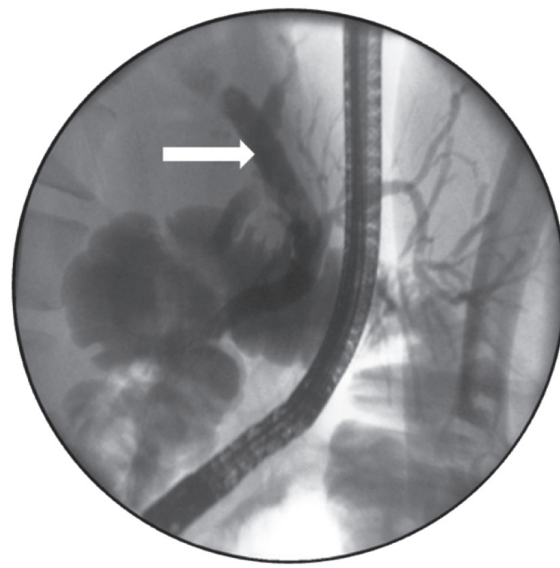


Рисунок 5. Эндоскопическая ретроградная холангиография — выраженная дилатация желчного дерева при блокаде терминального отдела холедоха, преимущественно за счет расширения правого долевого протока

Figure 5. Endoscopic retrograde cholangiography — severe dilatation of the biliary tree with terminal choledochal blockage, mainly due to dilatation of the right lobe duct

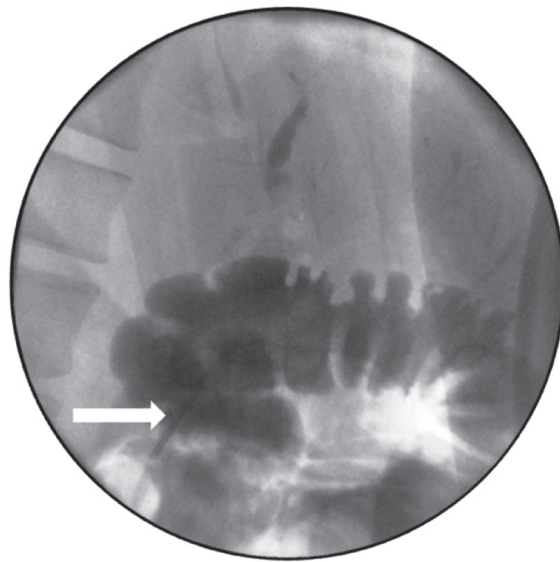


Рисунок 6. Установленный панкреатический стент

Figure 6. Pancreatic stent inserted

купирования болевого синдрома и нормализации биохимических показателей крови больной был переведен в хирургическое отделение.

Спустя 7 суток после эндоскопической операции при контрольном УЗИ органов брюшной полости зафиксировано нарастание признаков

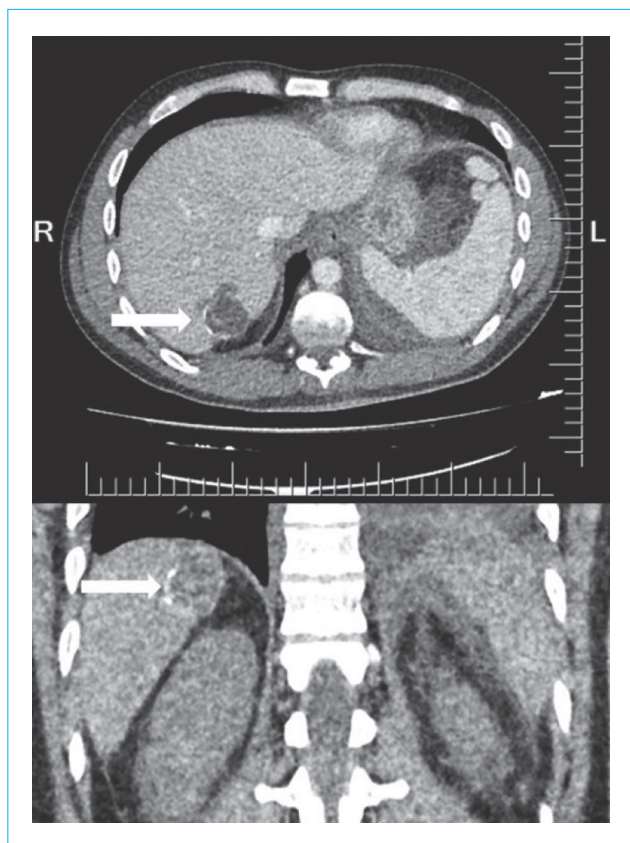


Рисунок 7. Компьютерная томография органов брюшной полости. Эхинококковый очаг «сотовой» структуры в седьмом сегменте печени

Figure 7. CT scan of the abdominal organs. Echinococcal focus of “honeycomb” structure in the seventh segment of the liver

парапанкреатита и увеличение объема очага острого скопления жидкости в сальниковой сумке 56×32 мм, в связи с чем выполнено ее транскutánное дренирование под УЗ-контролем дренажом диаметром 10 Fr (3,1 мм), получено незначительное количество (до 30 мл) мутноватой жидкости бурого цвета (посев — стерильно).

При контрольной КТ органов брюшной полости на 10-е сутки после операции признаки острого панкреатита отсутствовали, явления парапанкреатита разрешились. В седьмом сегменте печени визуализирована мультисептальная эхинококковая киста «сотовой» структуры размерами 5×4 см. Таким образом, констатирован факт рецидива эхинококкоза печени. Дочерние цисты располагались с внутренней и внешней сторон кисты, что могло свидетельствовать о частичном разрушении хитиновой оболочки и риске повторной миграции эхинококковых цист в желчные протоки (рис. 7).

При выполнении повторной контрольной пероральной транспапиллярной холангиоскопии с целью динамической оценки воспалительного процесса и исключения повторной миграции эхинококковых цист в желчные протоки на 11-е сутки после первичного эндоскопического вмешательства

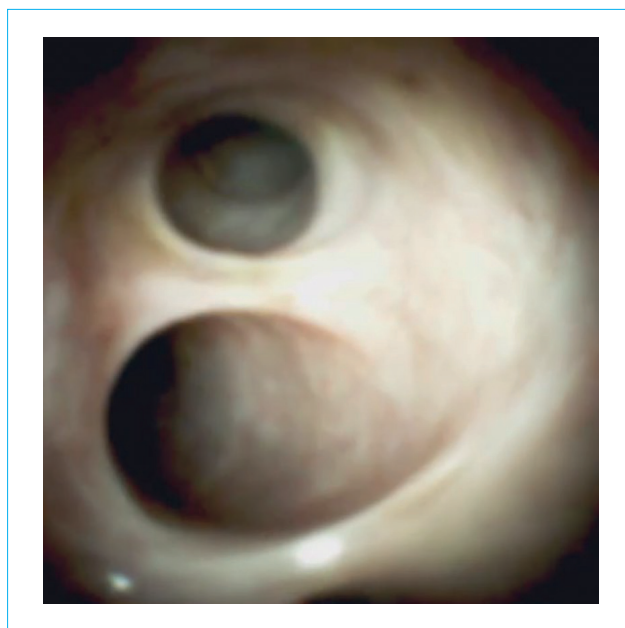


Рисунок 8. Пероральная транспапиллярная холангиоскопия — положительная динамика

Figure 8. Peroral transpapillary cholangioscopy — positive dynamic

признаков наличия эхинококковых цист в просвете желчных протоков вплоть до субсегментарных не выявлено. Не обнаружено и предполагаемое соустье между мультисептальной эхинококковой кистой 7-го сегмента и билиарным трактом. При этом отмечено полное исчезновение воспалительных изменений слизистой оболочки желчного дерева, выявленных при первичном исследовании (рис. 8).

В ходе серологического исследования крови зафиксирован высокий титр IgG к эхинококку ($>1/200$), что также подтвердило эхинококковую природу заболевания.

Пациент на 19-е сутки от госпитализации и на 17-е сутки после первичного эндоскопического вмешательства в удовлетворительном состоянии выписан с рекомендацией продолжения лечения эхинококкоза печени в профильном учреждении. Пациент обратился в институт паразитологии, где подтвержден рецидив эхинококкоза печени, назначена терапия альбендазолом (200 мг 2 раза в сутки) и гептралом (400 мг 2 раза в сутки) с рекомендацией последующего оперативного лечения.

Заключение

Мигрировавшая дочерняя циста из эхинококкового очага печени может стать нетривиальной причиной острой блокады терминального отдела холедоха и быстро развивающегося острого обтурационного панкреатита. Сочетание клинических, лучевых и эндоскопических методов лечения позволяет своевременно диагностировать и устранять это редкое осложнение эхинококкоза печени.

Литература / References

1. Шевченко Ю.Л., Назыров Ф.Г. Хирургия эхинококкоза. М.: «Династия», 2016. [Shevchenko Yu.L., Nazyrov F.G. Surgical treatment of echinococcosis. Moscow: Dinastiya Publ., 2016. (In Russ.)]
2. Pakala T., Molina M., Wu G.Y. Hepatic Echinococcal Cysts: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(1):39-46. doi: 10.14218/JCTH.2015.00036.
3. Dolay K., Akbulut S. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of hepatic hydatid disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15253–61. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15253

Сведения об авторах

Будзинский Станислав Александрович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист, заведующий отделением эндоскопии ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Контактная информация: stanislav.budzinskiy@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sgs31@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Плахов Роман Валентинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Контактная информация: roma_vp@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7197-0985>

Мурашкина Маргарита Владимировна* — врач-хирург, аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Dr.Murashkina@yandex.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1327-8912>

Воробьева Елизавета Александровна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Контактная информация: lizenok-mus@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5366-2492>

Information about the authors

Stanislav A. Budzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Physician-Endoscopist, Head of the Endoscopy Unit, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.

Contact information: stanislav.budzinskiy@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Sergei G. Shapovaliants — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: sgs31@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Roman V. Plakhov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Surgeon, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.

Contact information: roma_vp@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7197-0985>

Margarita V. Murashkina* — Surgeon, postgraduate student of the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: Dr.Murashkina@yandex.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1327-8912>

Elizaveta A. Vorobyeva — Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Physician-Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.

Contact information: lizenok-mus@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5366-2492>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Бердиева Динара Руслановна — врач-хирург, аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dii_berdieva@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5019-2157>

Усякий Павел Валерьевич — кандидат медицинских наук, врач-хирург ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».
Контактная информация: Pavel.usyakiy@yandex.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5738-1586>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».
Контактная информация: efedo@mail.ru;
119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Dinara R. Berdieva — Surgeon, postgraduate student of the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: dii_berdieva@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5019-2157>

Pavel V. Usyakiy — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, City Clinical Hospital No 31 named after Academician G.M. Savelyeva.
Contact information: Pavel.usyakiy@yandex.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5738-1586>

Evgeniy D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Supervisor, Endoscopic Surgery Unit, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.
Contact information: efedo@mail.ru;
119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Поступила: 29.08.2022 Принята: 18.10.2022 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 29.08.2022 Accepted: 18.10.2022 Published: 30.08.2023



Echinococcal Cyst Blockade — the Rare Cause of Acute Pancreatitis and Obstructive Jaundice

Stanislav A. Budzinsky^{1,2}, Sergei G. Shapovaliants^{1,2}, Roman V. Plakhov^{1,2}, Margarita V. Murashkina^{2,*}, Elizaveta A. Vorobieva^{1,2}, Dinara R. Berdieva², Pavel V. Usyakiy¹, Evgeniy D. Fedorov^{1,2}

¹ City Clinical Hospital No. 31 named after academician G.M. Savelyeva, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Aim: demonstrate an algorithm for the diagnosis and treatment of acute pancreatitis and obstructive jaundice caused by obstruction of the terminal part of the common bile duct by daughter echinococcal cyst.

Key points. The article presents a clinical case of acute echinococcal obstruction of the terminal part of the common bile duct in a patient with a complicated course of liver echinococcosis. A 33-year-old man was hospitalized with epigastrium and right hypochondrium pains and jaundice. In 2019 the patient underwent the removal of a cyst in the 7th liver segment and cholecystectomy for liver and gallbladder echinococcal lesions. Laboratory research revealed leukocytosis, hyperbilirubinemia and an increase in the transaminases level. Transabdominal ultrasound showed signs of dilatation throughout bile ducts. Duodenoscopy revealed a fixed yellowish-white oval formation with translucent capsule, completely blocking bile and pancreatic juice outflow at the major duodenal papilla. After non-cannulation endoscopic papillotomy, migration of the substrate (echinococcal cyst) into the duodenum was noted, active flow of bile and pancreatic secretions was restored. Oral transpapillary cholangioscopy was performed for a detailed bile ducts examination. It revealed no echinococcal cysts, residual parasitic structures or biliary tree lesions. The treatment was completed with pancreatic stenting. After complex treatment in the intensive care and surgery unit with complete condition stabilization, the patient was discharged with recommendations for further treatment in a specialized clinic.

Conclusion. Migration of a daughter cyst from the echinococcal liver focus can cause acute blockade of the terminal part of the common bile duct and acute obstructive pancreatitis. The combination of clinical, radiological and endoscopic methods allows to diagnose and eliminate this rare complication of liver echinococcosis with subsequent successful treatment.

Keywords: ERCP, cholangioscopy, acute pancreatitis, echinococcosis, obstructive jaundice, acute blockade of the terminal portion of the common bile duct

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

For citation: Budzinsky S.A., Shapovaliants S.G., Plakhov R.V., Murashkina M.V., Vorobieva E.A., Berdieva D.R., Usyakiy P.V., Fedorov E.D. Echinococcal Cyst Blockade — the Rare Cause of Acute Pancreatitis and Obstructive Jaundice. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):85–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-85-91>

Эхинококковая обструкция — редкая причина острого панкреатита и механической желтухи

С.А. Будзинский^{1,2}, С.Г. Шаповальянц^{1,2}, Р.В. Плахов^{1,2}, М.В. Мурашкина^{2,*}, Е.А. Воробьева^{1,2}, Д.Р. Бердиева², П.В. Усякий¹, Е.Д. Федоров^{1,2}

¹ ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ», Москва, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель представления клинического наблюдения: продемонстрировать алгоритм диагностики и лечения острого панкреатита и механической желтухи, вызванных обструкцией терминального отдела общего желчного протока дочерней эхинококковой кистой.

Основные положения. Представлен клинический случай острой эхинококковой обструкции терминального отдела холедоха у пациента с осложненным течением эхинококкоза печени. Мужчина 33 лет госпитализирован с жалобами на боль в эпигастрии и правом подреберье, пожелтение кожных покровов и склер. В анамнезе

зе в 2019 г. по поводу эхинококкового поражения печени и желчного пузыря были выполнены удаление кисты 7-го сегмента печени и холецистэктомия. Выявлены лейкоцитоз, гипербилирубинемия и повышение уровня трансаминаз, при трансабдоминальном УЗИ — признаки дилатации желчевыводящих протоков на всем протяжении. При дуоденоскопии в устье большого сосочка двенадцатиперстной кишки (ДПК) обнаружено фиксированное желтовато-белое образование овальной формы с полупрозрачной капсулой, полностью блокирующее отток желчи и панкреатического сока. После выполнения неканюляционной эндоскопической папиллотомии отмечена миграция субстрата (эхинококковой цисты) в ДПК с возобновлением активного поступления желчи и панкреатического секрета. Для детального осмотра желчных протоков проведена пероральная транспапиллярная холангиоскопия. Эхинококковых цист, остаточных паразитарных структур и нарушения целостности билиарного дерева на всем протяжении выявлено не было. Вмешательство завершено панкреатическим стентированием. После комплексного лечения в отделении реанимации и хирургии и при полной стабилизации состояния пациент выписан с рекомендациями по дальнейшему лечению в специализированной клинике.

Заключение. Миграция дочерней цисты из эхинококкового очага печени может стать одной из редких причин острой блокады терминального отдела холедоха и острого обтурационного панкреатита. Сочетание клинических, лучевых и эндоскопических методов позволяет своевременно диагностировать и устранить это редкое осложнение эхинококкоза печени с последующим успешным лечением.

Ключевые слова: ЭРХПГ, холангиоскопия, острый панкреатит, эхинококкоз, механическая желтуха, острая блокада терминального отдела холедоха

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Будзинский С.А., Шаповальянц С.Г., Плахов Р.В., Мурашкина М.В., Воробьева Е.А., Бердиева Д.Р., Усякий П.В., Федоров Е.Д. Эхинококковая обструкция — редкая причина острого панкреатита и механической желтухи. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):85–91. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-85-91>

Echinococcosis of the liver is caused by cestodes of the family Taeniidae of the *Cyclophyllidae* order — *Echinococcus granulosus* (A. Batsch, 1786). *Echinococcus* has an indirect life cycle and must develop with the change of two hosts — intermediate and definitive. Human is an intermediate host, the main source of invasion for echinococcus are animals infected with mature helminths, or food grown in regions endemic for this disease. Parasites with the help of hooks fix themselves on the intestinal mucosa, from where they implant in the venous or lymphatic collectors. Most often they enter the portal vein via the superior mesenteric vein and accumulate in the liver [1].

Echinococcosis is dangerous with its complications and is rarely encountered in the clinical practice of endoscopists. Rupture of the contents of an echinococcal cyst of the liver into the biliary tract occurs in 8–35 % of all complicated cases of this parasitic disease [1]. Its clinical picture is associated with the presence of acute pancreatitis, mechanic jaundice, hepatic failure and marked immunosuppression [2]. The severity of the condition of such patients necessitates urgent diagnostic and therapeutic interventions.

Endoscopic retrograde techniques are actively used to extract echinococcal cysts migrating into bile ducts [3]. However, there are very few reports of emergency endoscopic treatment of acute blockage of the terminal portion of the common bile duct by echinococcal cysts.

Patient G., 33 years old, was urgently admitted to Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of the Moscow City Department of

Health on the 10th of November 2021, with complaints of epigastric and subcostal pain, skin and sclerae jaundice, nausea. These complaints had appeared four days before hospitalization and gradually increased.

From the anamnesis it is known that the patient is employed in farming industry, lives in an endemically unfavorable area for echinococcosis (Kemerovo region). In 2019, he underwent surgical removal of echinococcal cyst of the seventh liver segment and cholecystectomy for liver echinococcosis and echinococcal lesion of the gallbladder. In the postoperative period there were no clinical manifestations of disease recurrence, the patient did not receive medication.

Physical examination at the hospitalization date revealed scleral icterus and ochrodermia, moderate abdominal pain in upper regions without peritoneal symptoms.

Laboratory examination revealed leukocytosis ($11.2 \times 10^9/L$), bilirubinemia ($154.85 \mu\text{mol/L}$; direct bilirubin level — $97.86 \mu\text{mol/L}$) and increased activity of transaminases (ALT — 339.7 U/L , AST — 135.2 U/L). Transabdominal ultrasound revealed dilatation of the common bile duct up to 10.5 mm in the absence of visible inclusions in its lumen, dilation of intrahepatic bile ducts, in particular segmental bile ducts, up to 3 mm. In addition, diffuse changes of the pancreas without signs of acute inflammation were detected, the liver was unchanged.

Thirty-six hours after admittance to the surgical department against the background of complex therapy (hepatoprotective, infusion, antispasmodic) the patient's condition worsened: epigastric pain intensified and became girdle pain, multiple

vomiting started, alpha-amylase level increased up to 3390 U/L. A repeat transabdominal ultrasound revealed signs of acute edematous pancreatitis: the pancreas was thickened, head — 31 mm, body — 20 mm, tail — 27 mm, the contours were indistinct, echogenicity increased, in the omental sac in the projection of the head and body of the pancreas there was an acute fluid accumulation with the size of 43 × 21 mm. Based on the totality of clinical manifestations and examination results, the development of acute biliary pancreatitis on the background of acute blockage of the terminal choledochus was suspected, and emergency endoscopic intervention was performed.

When performing retrograde transpapillary surgery we used duodenoscope TJF-180 (Olympus, Japan), electrosurgical device ESG-300 (Olympus, Japan), instruments — needle and standard papillotome, Dormia basket, revision balloon, guide strings and pancreatic stent (Olympus, Japan; Boston Scientific, USA). An oral cholangioscope Spy Glass DSII (Boston Scientific, USA) was used for control revision of the biliary tract under visual control.

Duodenoscopy revealed a fixed yellowish-white oval-shaped mass with a translucent capsule, up to 1 cm in diameter, which partially prolapsed into the duodenal lumen and completely blocked the outflow of bile and pancreatic juice in the mouth of the large papilla of the duodenum (Fig. 1).

Using a needle papillotome (mode — Pulse Cut Slow 30, effect — 2), a non-cannulation endoscopic papillosphincterotomy (EPST) up to 10 mm long was performed, after which rapid migration of the echinococcal cyst into the duodenum and further into the jejunum was noted. Bile was actively flowing from the wide-open orifice of the common bile duct (up to 7–8 mm), and pancreatic secretion was flowing from

the mouth of the main pancreatic duct, located 4 mm lower and to the right. It is characteristic that against the background of long-term obstruction and stretching of the ampulla of the major duodenal papilla and the orifice of the common bile duct by an echinococcal cyst, there was no need for additional cannulation papillosphincterotomy (Figs. 2, 3).

On further examination, migration of the second daughter echinococcal cyst from the lumen of the choledochus to the duodenum was noted. However, both parasites could not be extracted due to their rapid withdrawal into the jejunum.

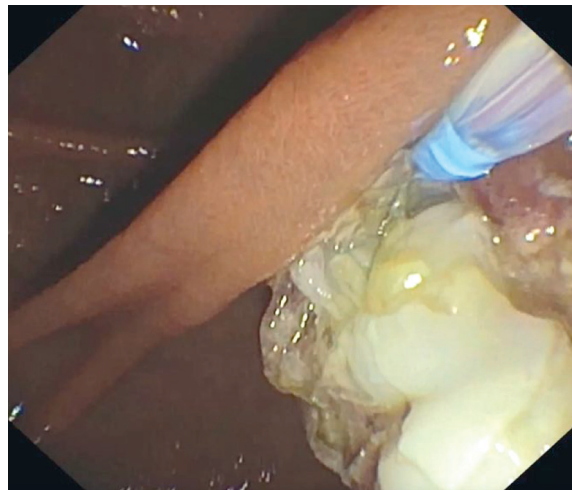


Figure 2. Non-cannulated endoscopic papillosphincterotomy with needle papillotome

Рисунок 2. Неканюляционная ЭПСТ игольчатым папиллотомом

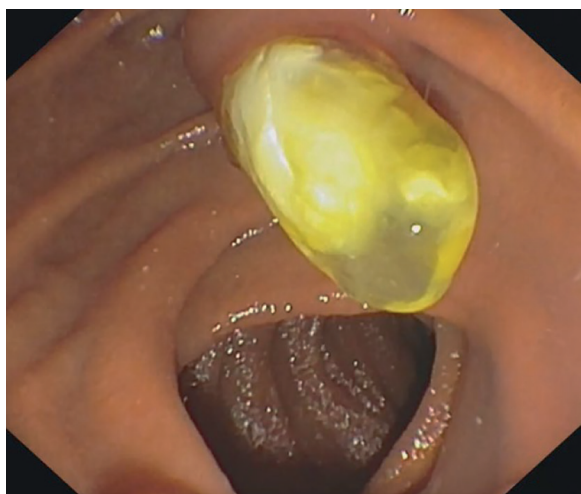


Figure 1. Duodenoscopy — blockage of the terminal portion of the common bile duct by the echinococcal cyst

Рисунок 1. Дуоденоскопия — блокада терминального отдела холедоха эхинококковой цистой

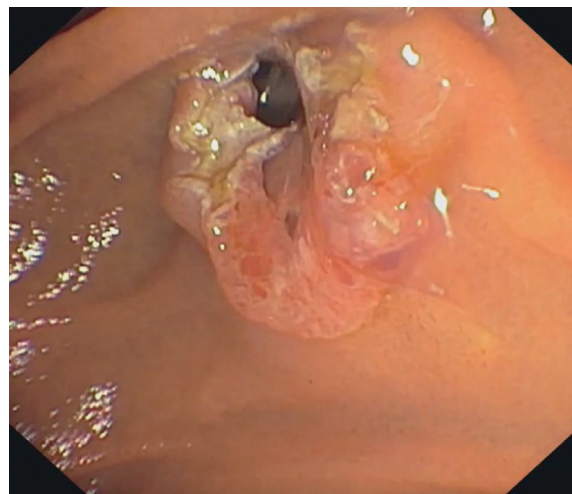


Figure 3. Wide opening of the choledochal orifice after incision and migration of the echinococcal cyst

Рисунок 3. Широкое раскрытие устья холедоха после выполнения разреза и миграции эхинококковой цисты

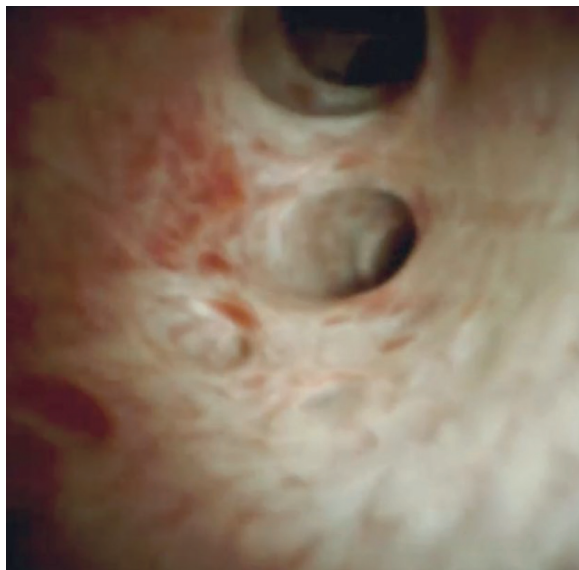


Figure 4. Peroral transpapillary cholangioscopy — hyperemia of mucosa bile ducts, increased vascular pattern, moderate focal infiltration of mucosa with petechial haemorrhages

Рисунок 4. Пероральная транспапиллярная холангиоскопия — гиперемия слизистой оболочки желчных протоков, усиленный сосудистый рисунок, умеренная очаговая инфильтрация слизистой оболочки с наличием петехиальных кровоизлияний

Peroral transpapillary cholangioscopy was performed for additional visual inspection of the biliary tract and verification of the diagnosis. The biliary tree was examined from the segmental ducts and the confluence to the EPST area. The lobular and segmental ducts on the left and on the right were dilated up to 7–8 mm, at that the mucosa of the bile ducts was hyperemic all over, vascular pattern intensification, its moderate focal infiltration with petechial hemorrhages were noted. The most pronounced changes were recorded in the ductal system of the left lobe of the liver. However, no foreign bodies, pathologic tissue formations, abnormally tortuous vessels and ulcerations were found (Fig. 4).

Taking into consideration the clinical findings of acute biliary pancreatitis, the intervention was completed by therapeutic pancreaticoduodenal stenting with a plastic endoprosthesis with bilateral Amsterdam-type flaps with a diameter of 7 Fr and a length of 5 cm (Figs. 5, 6).

Due to the severe current of acute pancreatitis after endoscopic intervention, the patient was transferred to the intensive care department, where complex treatment including infusion, antibacterial, anticoagulant and gastroprotective therapy was carried out for 6 days. On the background of positive clinical dynamics, pain relief and normalization

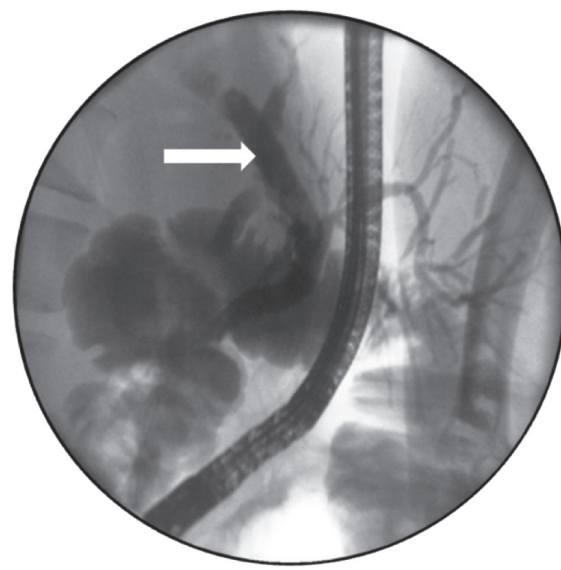


Figure 5. Endoscopic retrograde cholangiography — severe dilatation of the biliary tree with terminal choledochal blockage, mainly due to dilatation of the right lobe duct

Рисунок 5. Эндоскопическая ретроградная холангиография — выраженная дилатация желчного дерева при блокаде терминального отдела холедоха, преимущественно за счет расширения правого долевого протока

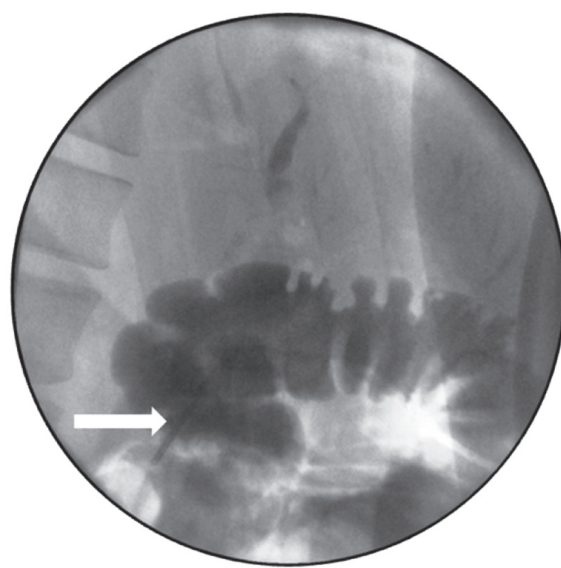


Figure 6. Pancreatic stent inserted

Рисунок 6. Установленный панкреатический стент

of biochemical blood parameters the patient was transferred to the surgical department.

Seven days after the endoscopic surgery, the control ultrasound of abdominal cavity organs registered the increase of parapancreatitis signs and the increase of the acute fluid accumulation focus volume

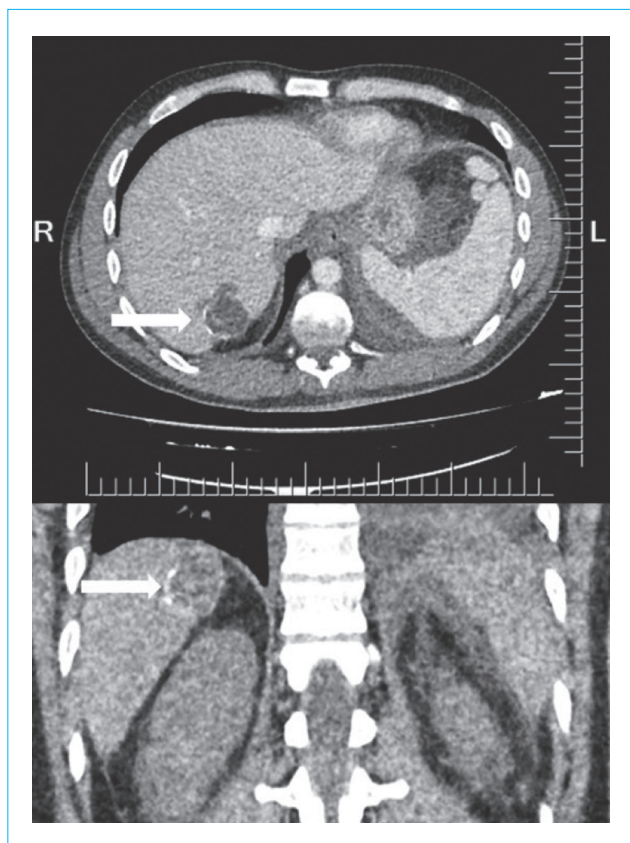


Figure 7. CT scan of the abdominal organs. Echinococcal focus of “honeycomb” structure in the seventh segment of the liver

Рисунок 7. Компьютерная томография органов брюшной полости. Эхинококковый очаг «сотовой» структуры в седьмом сегменте печени

in the omental sac 56×32 mm, in this connection its transcutaneous drainage was performed under ultrasound control with a 10 Fr (3.1 mm) diameter drain — a small amount (up to 30 ml) of turbid brown-colored fluid (culture-sterile) was obtained.

At the control CT scan of abdominal cavity organs on the 10th day after surgery, there were no signs of acute pancreatitis, and the phenomena of parapancreatitis resolved. A multiseptal echinococcal cyst of “honeycomb” structure, 5×4 cm in size, was visualized in the seventh segment of the liver. Thus, the fact of recurrence of hepatic echinococcosis was stated. The daughter cysts were located on the inner and outer sides of the cyst, which could indicate partial destruction of the chitinous shell and the risk of repeated migration of echinococcal cysts into the bile ducts (Fig. 7).

When performing repeated control peroral transpapillary cholangioscopy for dynamic assessment of inflammatory process and exclusion of repeated migration of echinococcal cysts into bile ducts on the 11th day after primary endoscopic intervention, no signs of echinococcal cysts presence in the lumen of

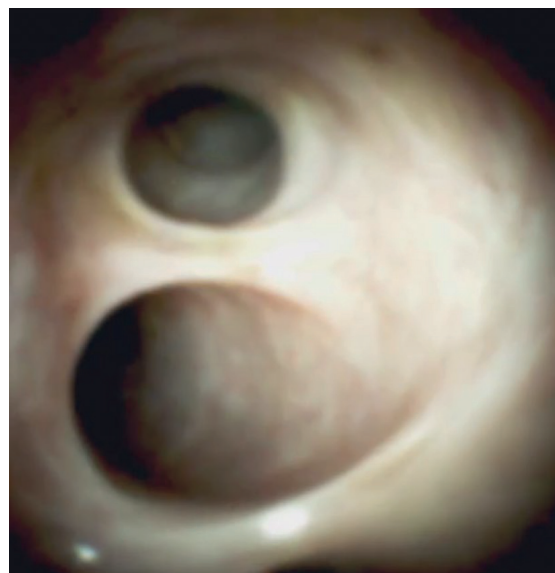


Figure 8. Peroral transpapillary cholangioscopy — positive dynamic

Рисунок 8. Пероральная транспапиллярная холангиоскопия — положительная динамика

bile ducts up to subsegmental ones were revealed. The supposed complication between multiseptal echinococcal cyst of the seventh segment and biliary tract was not detected either. At the same time complete disappearance of inflammatory changes of the biliary tree mucosa revealed at the initial examination was noted (Fig. 8).

In the serologic blood test, a high titer of IgG to echinococcus ($>1/200$) was recorded, which also confirmed the echinococcal nature of the disease.

The patient on the 19th day of hospitalization and on the 17th day after primary endoscopic intervention was discharged in satisfactory condition with the recommendation to continue treatment of liver echinococcosis in a specialized institution. The patient applied to the Institute of Parasitology, where the recurrence of hepatic echinococcosis was confirmed, therapy with albendazole (200 mg 2 times a day) and heptral (400 mg 2 times a day) was prescribed with the recommendation of further surgical treatment.

Conclusion

A migrated daughter cyst from an echinococcal focus in the liver may be a nontrivial cause of acute blockage of the terminal choledochus and rapidly developing acute obstructive pancreatitis. The combination of clinical, radiation and endoscopic methods of treatment allows timely diagnosis and elimination of this rare complication of hepatic echinococcosis.

References / Литература

1. Шевченко Ю.Л., Назыров Ф.Г. Хирургия эхинококкоза. М.: «Династия», 2016. [Shevchenko Yu.L., Nazyrov F.G. Surgical treatment of echinococcosis. Moscow: Dinastiya Publ., 2016. (In Russ.)]
2. Pakala T., Molina M., Wu G.Y. Hepatic Echinococcal Cysts: A Review. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(1):39-46. doi: 10.14218/JCTH.2015.00036.
3. Dolay K., Akbulut S. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the management of hepatic hydatid disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15253-61. DOI: 10.3748/wjg.v20.i41.15253

Information about the authors

Stanislav A. Budzinskiy — Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Physician-Endoscopist, Head of the Endoscopy Unit, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.

Contact information: stanislav.budzinskiy@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Sergei G. Shapovaliants — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: sgs31@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Roman V. Plakhov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Surgeon, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.

Contact information: roma_vp@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7197-0985>

Margarita V. Murashkina* — Surgeon, postgraduate student of the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: Dr.Murashkina@yandex.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1327-8912>

Elizaveta A. Vorobyeva — Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Physician-Endoscopist, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.

Contact information: lizenok-mus@mail.ru; 119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5366-2492>

Сведения об авторах

Будзинский Станислав Александрович — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист, заведующий отделением эндоскопии ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Контактная информация: stanislav.budzinskiy@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4255-0783>

Шаповальянц Сергей Георгиевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sgs31@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1571-8125>

Плахов Роман Валентинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Контактная информация: roma_vp@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7197-0985>

Мурашкина Маргарита Владимировна* — врач-хирург, аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: Dr.Murashkina@yandex.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1327-8912>

Воробьева Елизавета Александровна — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Контактная информация: lizenok-mus@mail.ru; 119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5366-2492>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Dinara R. Berdieva — Surgeon, postgraduate student of the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine with the Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: dii_berdieva@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5019-2157>

Pavel V. Usyaky — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, City Clinical Hospital No 31 named after Academician G.M. Savelyeva.

Contact information: Pavel.usyakiy@yandex.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5738-1586>

Evgeniy D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, the Department of Hospital Surgery No. 2, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Supervisor, Endoscopic Surgery Unit, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva.

Contact information: efedo@mail.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Бердиева Динара Руслановна — врач-хирург, аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: dii_berdieva@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5019-2157>

Усякий Павел Валерьевич — кандидат медицинских наук, врач-хирург ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Контактная информация: Pavel.usyakiy@yandex.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5738-1586>

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии при кафедре госпитальной хирургии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой ДЗМ».

Контактная информация: efedo@mail.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Submitted: 29.08.2022 Accepted: 18.10.2022 Published: 30.08.2023
Поступила: 29.08.2022 Принята: 18.10.2022 Опубликовано: 30.08.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-92-100>
УДК 616.343-006.6+[616.34-008.6.02:616.423-007.64]



Клинико-морфологический случай сочетания медуллярной карциномы тощей кишки и интестинальной лимфангиэктазии с синдромом мальабсорбции

О.А. Лобанова^{1,*}, Д.С. Трусова¹, М.А. Афонина¹, В.Е. Варенцов¹, Д.Д. Проценко¹, Н.В. Кретова¹, Н.Б. Сerezникова¹, М.А. Пешкова¹, Н.В. Жарков¹, С.Е. Кочеткова¹, Ю.Ю. Степанова¹, З.Д. Штанев¹, К.А. Вехова¹, В.А. Юмашева¹, А.О. Колесникова¹, М. Акан¹, М.О. Чантурия¹, Т.В. Серебров², А.С. Тertychnyy¹, Г. Гуски³, Е.Е. Руденко¹, Т.А. Демур¹, Е.А. Коган¹

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

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

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

³ Медицинский факультет Шарите, Медицинский центр Берлинского университета, Берлин, Германия

Цель представления клинического наблюдения: представить клиничко-морфологическое наблюдение крайне редкого сочетания медуллярной карциномы тощей кишки и интестинальной лимфангиэктазии у больного 33 лет с клиническими проявлениями синдрома мальабсорбции на протяжении 10 лет.

Основные положения. На вскрытии обнаружено опухолевое образование, распространяющееся из стенки тощей кишки в область брыжейки, с метастазами в мезентериальные лимфоузлы. Диагностирована медуллярная карцинома тощей кишки с позитивной экспрессией ЕМА, РаnСK, виментина, PDL-1, мозаичной неинтенсивной экспрессией СЕА, MUC-5AC, CDX2, CD117, CA19-9, кальретинина, CD10, SATB2 и негативной реакцией на CD3, CD8, CD20, CD30, CD34, CD45, CD56, хромогранин, СК7, СК20, ALK, десмин. Индекс пролиферативной активности высокий: Ki-67 > 80 %. Кроме того, при гистологическом исследовании стенки кишки была диагностирована интестинальная лимфангиэктазия, в результате которой развился синдром мальабсорбции.

Заключение. Уникальность данного клиничко-морфологического случая заключается в сочетании медуллярного рака тощей кишки с метастазами в мезентериальные лимфатические узлы с фоновой лимфангиэктазией кишечника, сопровождающейся развитием синдрома мальабсорбции.

Ключевые слова: тонкокишечная медуллярная карцинома, медуллярная карцинома, интестинальная лимфангиэктазия, синдром мальабсорбции, иммуногистохимическое исследование

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития Научных центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075-15-2022-304.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Лобанова О.А., Трусова Д.С., Афонина М.А., Варенцов В.Е., Проценко Д.Д., Кретова Н.В., Сerezникова Н.Б., Пешкова М.А., Жарков Н.В., Кочеткова С.Е., Степанова Ю.Ю., Штанев З.Д., Вехова К.А., Юмашева В.А., Колесникова А.О., Акан М., Чантурия М.О., Серебров Т.В., Тertychnyy А.С., Гуски Г., Руденко Е.Е., Демур Т.А., Коган Е.А. Клиничко-морфологический случай сочетания медуллярной карциномы тощей кишки и интестинальной лимфангиэктазии с синдромом мальабсорбции. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):92–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-92-100>

A Case of Medullary Carcinoma of the Jejunum Combined with the Intestinal Lymphangiectasia Accompanied by the Malabsorption Syndrome

Olga A. Lobanova^{1,*}, Daria S. Trusova¹, Maria A. Afonina¹, Vyacheslav E. Varentsov¹, Dmitriy D. Protsenko¹, Natalia V. Kretova¹, Natalia B. Serezhnikova¹, Maria A. Peshkova¹, Nikolay V. Zharkov¹, Svetlana E. Kochetkova¹, Yulia Yu. Stepanova¹, Zakhar D. Shtanев¹, Ksenia A. Vekhova¹, Valentina A. Yumasheva¹, Anastasia O. Kolesnikova¹, Mikhail Akan¹, Mamuka O. Chanturiya¹, Tikhon V. Serebров², Alexander S. Tertychnyy¹, Hans Guski³, Ekaterina E. Rudenko¹, Tatiana A. Demura¹, Evgeniya A. Kogan¹

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

² Russian State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

³ Charite Faculty of Medicine, Berlin University Medical Center, Berlin, Germany

Aim: to present a clinical and morphological observation of an extremely rare combination of medullary carcinoma of the jejunum and intestinal lymphangiectasia in a 33-year-old patient with clinical features of malabsorption syndrome over the 10 years.

Key points. An autopsy revealed a tumor formation spreading from the wall of the jejunum to the mesentery, with metastases to the mesenteric lymph nodes. The medullary carcinoma with positive expression of CD117, DOG1, EMA, PanCK, PDL-1, vimentin, mosaic non-intense expression of CA19-9, calretinin, CD10, CDX2, CEA, MUC-5AC, SATB2, and negative reaction to ALK, CD3, CD8, CD20, CD30, CD31, CD34, CD45, CD56, chromogranin, CK7, CK20, desmin. The proliferative index was high: Ki-67 > 80 %. Moreover, during the histological examination of the intestinal wall, intestinal lymphangiectasia complicated by the malabsorption syndrome was revealed.

Conclusion. The uniqueness of this clinical and morphological case is in the combination of medullary carcinoma of the jejunum metastasized to the mesenteric lymph nodes with the underlying intestinal lymphangiectasia accompanied by the development of malabsorption syndrome.

Keywords: small bowel medullary carcinoma, medullary carcinoma, intestinal lymphangiectasia, malabsorption syndrome, immunohistochemical analysis

Funding: the work was carried out with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of world-class Scientific Centers "Digital Biodesign and Personalized Healthcare" No. 075-15-2022-304.

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

For citation: Lobanova O.A., Trusova D.S., Afonina M.A., Varentsov V.E., Protsenko D.D., Kretova N.V., Serezhnikova N.B., Peshkova M.A., Zharkov N.V., Kochetkova S.E., Stepanova Yu.Yu., Shtanov Z.D., Vekhova K.A., Yumasheva V.A., Kolesnikova A.O., Akan M., Chanturiya M.O., Serebrov T.V., Tertychnyy A.S., Guskii H., Rudenko E.E., Demura T.A., Kogan E.A. A Case of Medullary Carcinoma of the Jejunum Combined with the Intestinal Lymphangiectasia Accompanied by the Malabsorption Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):92–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-92-100>

Введение

Медуллярная карцинома (МК) толстой кишки — редкое новообразование, на долю которого приходится менее 0,04 % всех случаев колоректального рака. Это новообразование чаще всего встречается в восходящей ободочной кишке у женщин и чаще возникает в пожилом возрасте. МК исключительно редко встречается в тонкой кишке. Развитие МК может быть связано с микросателлитной нестабильностью и дефектом репарации ДНК. Наличие хронических воспалительных заболеваний, таких как язвенный колит, целиакия или болезнь Крона, может служить предрасполагающим фактором для развития МК [1].

МК морфологически и гистологически сходна с низкодифференцированной аденокарциномой. По данным литературы и Всемирной организации здравоохранения, гистологические отличия МК заключаются в отсутствии железистых структур, наличии пласта опухолевых клеток с везикулярными ядрами, четко очерченными ядрышками и обильной цитоплазмой с выраженной инфильтрацией интраэпителиальными лимфоцитами, а также более редком метастазировании по сравнению с низкодифференцированной аденокарциномой. Но, несмотря на трудность диагностирования, МК имеет более благоприятный прогноз [2, 3].

Интестинальная лимфангиэктазия (ИЛ) — редкое заболевание, характеризующееся аномальным расширением и разрастанием лимфатических

сосудов слизистой, подслизистой или субсерозной оболочек желудочно-кишечного тракта. По этиологии ИЛ бывает первичной и вторичной. Вторичные ИЛ чаще всего связаны со злокачественными заболеваниями, такими как лимфома [4]. Первичная ИЛ — идиопатическое заболевание, которое может приводить к развитию синдрома мальабсорбции. Чаще всего эта патология развивается у детей до 3 лет, но в редких случаях манифестация заболевания возможна в подростковом или во взрослом возрасте [5].

Описание клинико-морфологического случая

Приводим клинико-морфологический случай медуллярной карциномы в сочетании с интестинальной лимфоангиоэктазией и развитием синдрома мальабсорбции у больного 33 лет. Из анамнеза заболевания известно, что первые симптомы появились за 10 лет до последней госпитализации, когда впервые был диагностирован синдром мальабсорбции с преобладанием экссудативной энтеропатии. При проведении компьютерной томографии брюшной полости данных об опухолевом поражении получено не было.

Ухудшение самочувствия развилось за несколько дней до госпитализации, когда появился обильный жидкий стул до 4 раз в день и нарастала общая слабость. Пациента срочно доставили в стационар на машине скорой медицинской помощи. Со слов пациента, при регулярном питании за последние две недели он потерял 10 кг (с 57 до 47 кг).

Состояние было тяжелым: клиническая картина перитонита, нестабильная гемодинамика, тяжелая анемия (гемоглобин — 36 г/л), нарастала полиорганная недостаточность. Экстренно выполнена операция: лапаротомия, санация и ревизия органов брюшной полости, лапаростомия. Резецированные участки в области перфораций кишки и мезентериальные лимфоузлы взяты на гистологическое исследование. В послеоперационном периоде пациент находился на искусственной вентиляции легких, при этом сохранялась клинико-лабораторная картина септического шока и прогрессирующей полиорганной недостаточности. Вскоре после операции пациент умер. Прижизненная компьютерная томография органов брюшной полости и гистологическое исследование операционного материала не проводились вследствие кратковременного пребывания пациента в стационаре.

На вскрытии наиболее значимые патологические изменения были обнаружены в брюшной полости. В месте перехода двенадцатиперстной кишки в тощую на границе с брыжейкой локализовалось крупное бугристое образование плотной консистенции с четкими границами, растущее из стенки тощей кишки. К опухолевому узлу были припаяны петли поперечно-ободочной кишки и мезентериальные лимфоузлы. Размеры опухоли — 6 × 4 × 4 см, на разрезе бледно-желтого цвета. Слизистая тощей кишки в проекции опухоли шероховатая, со складчатостью, не выбухала в просвет кишки и содержала дефекты, ушитые хирургическими швами. В других участках слизистая кишки была бледная, отечная, с множественными кровоизлияниями. В просвете кишки было обнаружено 700 мл сгустков крови. Серозная оболочка тусклая, с фибринозными наложениями.

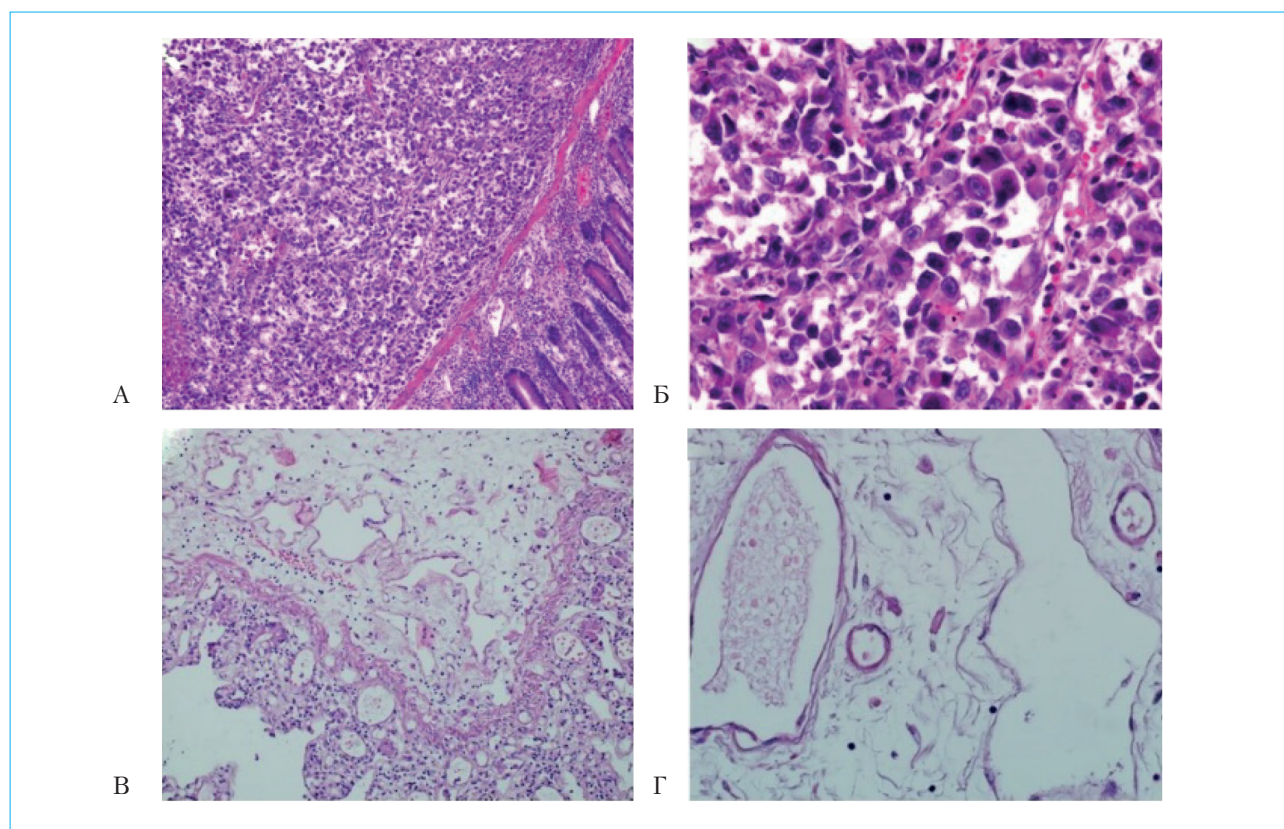


Рисунок 1. Гистологическое исследование ткани опухоли тощей кишки (окраска гематоксилином и эозином): А — опухоль построена из солидно-трабекулярных комплексов крупных атипичных клеток с гиперхромными ядрами, развитой цитоплазмой и частыми фигурами митозов (увеличение ×10); Б — лимфоидная ткань замещена крупными атипичными клетками с гиперхромными ядрами и светлой цитоплазмой в мезентериальных лимфоузлах (увеличение ×40); В — кишечные лимфангиэктазии в слизистой и подслизистой оболочках стенки тощей кишки (увеличение ×20); Г — ячеистые структуры в подслизистой оболочке тонкой кишки, мальформации лимфатических сосудов (увеличение ×60)

Figure 1. Histological examination of jejunal tumor tissue (hematoxylin and eosin staining): А — the tumor consists of solid-trabecular complexes of large atypical cells with hyperchromatic nuclei, matured cytoplasm, and frequent mitotic figures (magnification ×10); Б — in the mesenteric lymph nodes, the lymphoid tissue was substituted by large atypical cells with hyperchromatic nuclei and light cytoplasm (magnification ×40); В — the intestinal lymphangiectasia in the mucous and submucous layers of the jejunum (magnification ×20); Г — the cellular structures in the submucous layer of the small intestine, the malformation of the lymphatic vessels (magnification ×60)

Таблица. Результаты иммуногистохимического исследования

Table. Results of immunohistochemical study

Маркер Marker	Наши результаты Our results	Литература References	
ALK	—	—	[7]
CA19-9	±	+	[14]
Кальретинин / Calretinin	±	+	[3, 8, 11, 12]
CD3	—	—	[8]
CD10	±	±	[7]
CD20	—	—	[8]
CD30	—	±	[7]
CD34	—	—	[7]
CD56	—	—	[7]
CD117	+	—	[7]
CDX2	±	± —	[3, 11] [7, 8, 12, 13]
CEA	+	±	[14]
Хромогранин / Chromogranin	—	—	[7, 8, 11]
CK7	—	+	[8]
CK20	—	—	[3, 7, 8, 11, 12]
Десмин / Desmin	—	—	[7]
DOG1	+	—	[7]
EMA	+	±	[7]
Ki-67	> 80 %	> 90 %	[7]
MUC-5AC	±	±	[11]
PanCK	+	+	[13]
PDL-1	+	+	[6]
SATB2	±	± —	[15] [3]
Виментин / Vimentin	+	+	[7, 13]

Примечание: «+» — положительное выражение; «±» — мозаичное неинтенсивное выражение; «—» — отрицательная реакция.

Note: “+” — positive expression; “±” — mosaic non-intense expression; “—” — negative reaction.

При гистологическом исследовании ткани опухоли тощей кишки было показано, что опухоль построена из солидно-трабекулярных комплексов крупных атипичных клеток с гиперхромными ядрами, развитой цитоплазмой и частыми фигурами митозов (рис. 1А). Строма опухоли имела вид фиброзных септ с лимфогистиоцитарным инфильтратом. Опухолевая ткань прорастала все слои стенки кишки с инвазией в лимфатические сосуды.

Метастазы были обнаружены в шести из восьми исследованных мезентериальных лимфатических узлов. Лимфоидная ткань была замещена крупными атипичными клетками с гиперхромными ядрами и светлой цитоплазмой (рис. 1В). Фигуры митозов — более 10 в поле зрения при увеличении ×20.

В слизистой и подслизистой оболочках тонкой кишки вне опухоли были обнаружены расширенные лимфатические сосуды с выраженной извитостью — лимфангиэктазия (рис. 1С). В некоторых участках мальформации приводили к значительному истончению слизистой оболочки кишки и формированию ячеистых структур (рис. 1Д). Окружающая строма отека, с лимфоплазматической инфильтрацией.

Дифференциальная диагностика проводилась между медуллярной карциномой, низкодифференцированной аденокарциномой, нейроэндокринной карциномой, лимфомой, гастроинтестинальной стромальной опухолью эпителиоидного или смешанного типа. Для этого было проведено иммуногистохимическое фенотипирование опухолевой ткани.

При иммуногистохимическом исследовании мы получили положительную реакцию к CD117, DOG1, EMA, PanCK, PDL-1, виментину; мозаичную неинтенсивную экспрессию CA19-9, кальретинина, CD10, CDX2, CEA, MUC-5AC, SATB2; и негативную реакцию к ALK, AMACR, CD3, CD8, CD20, CD30, CD31, CD34, CD45, CD56, хромогранину, CK7, CK20, десмину. Индекс пролиферативной активности был высокий: Ki-67 > 80 %. Результаты иммуногистохимического исследования представлены в таблице и на рисунке 2.

Обсуждение

Медуллярная карцинома имеет различную экспрессию иммуногистохимических маркеров, что может затруднить диагностику опухоли.

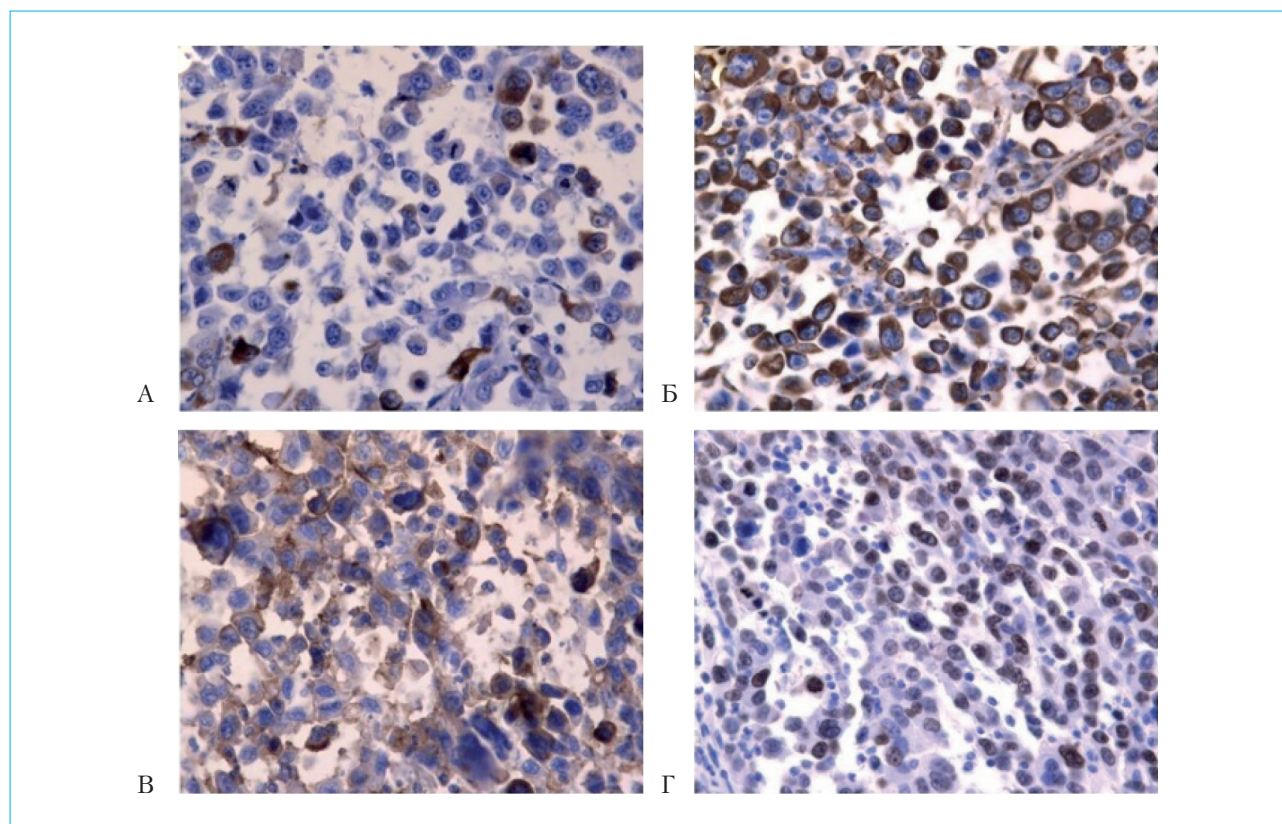


Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование медуллярной карциномы (увеличение $\times 40$): А — иммуногистохимическая реакция с антителами к CK7; Б — иммуногистохимическая реакция с антителами к виментину; В — иммуногистохимическая реакция с антителами к PDL-1; Г — иммуногистохимическая реакция с антителами к SATB2

Figure 2. Immunohistochemical analysis of the medullary carcinoma (magnification $\times 40$): А — immunohistochemical staining for CK7; Б — immunohistochemical staining for vimentin; В — immunohistochemical staining for PDL-1; Г — immunohistochemical staining for SATB2

При иммуногистохимическом исследовании мы получили негативную реакцию к CD45, CD20, CD3, CD8, CD30, что позволило исключить лимфому. Данные статей по МК толстой кишки [6–8] и аденокарциноме тонкой кишки [9] подтверждают наши результаты.

Неспецифическое окрашивание DOG1 в отдельных клетках позволило исключить гастроинтестинальную стромальную опухоль, что подтверждают данные литературы по МК толстой кишки [7].

Негативная реакция к CD56 и хромогранину позволила исключить нейроэндокринную карциному, что совпадает с данными литературы [10]. Наши результаты также подтверждаются данными статей по МК толстой кишки [7, 8, 11].

Негативная реакция к CK7 и CK20 частично подтверждается данными литературы по МК тонкой кишки: негативная реакция к CK7 и позитивная реакция к CK20 [10]. Полученные нами результаты полностью совпадают с описанными в литературе случаями МК толстой кишки [3, 7, 8, 11, 12].

В опухолевых клетках была диффузная коэкспрессия EMA, PanCK, виментина и мозаичная неинтенсивная экспрессия CEA, MUC-5AC, CDX2, CD117, CA19-9, кальретицина. Авторы статьи о МК тонкой кишки I. Brcic et al. получили такую же реакцию к PanCK и положительную реакцию — на CDX2 [10]. В статьях по МК толстой кишки авторы наблюдали схожую реакцию к PanCK, виментину, MUC-5AC и CDX2 [3, 7, 8, 11, 13]. Исследователи Y. Morimoto et al. также сообщают о наличии маркеров CEA и CA19-9 в плазме пациентов при МК толстой кишки [14].

Негативная реакция к ALK, CD34, десмину и мозаичная неинтенсивная экспрессия CD10 подтверждаются данными литературы по МК толстой кишки [7]. Позитивная экспрессия PDL-1 полностью соответствует данным литературы по МК толстой кишки [6]. Мозаичная неинтенсивная экспрессия SATB2 соответствует данным по МК толстой кишки в литературе [15].

Индекс пролиферативной активности был высоким: Ki-67 > 80 %. Такие же данные получили

исследователи при изучении МК подвздошной [1] и толстой кишки [7].

Заключение

Уникальностью описанного в данной статье клинико-морфологического случая является сочетание медуллярной карциномы тощей кишки с метастазами в мезентериальные лимфоузлы на фоне интестинальной лимфангиэктазии с развитием синдрома мальабсорбции. Опухоль характеризовалась нетипичным для медуллярной карциномы высоким злокачественным потенциалом: быстрое клиническое прогрессирование и раннее метастазирование в регионарные лимфатические узлы, гистологически и иммуногистохимически выявлен высокий индекс пролиферации.

Литература / References

- Gonzalez H.H., Sidhu S., Eisner T. A rare case of medullary carcinoma of the ileum. *Cureus*. 2018;10(12):e3721. DOI: 10.7759/cureus.3721
- Scott O.R., West N.P., Cairns A., Rotimi O. Is medullary carcinoma of the colon underdiagnosed? An audit of poorly differentiated colorectal carcinomas in a large national health service teaching hospital. *Histopathology*. 2020;78(7):963–9. DOI: 10.1111/his.14310
- Fatima Z., Sharma P., Youssef B., Krishnan K. Medullary carcinoma of the colon: A histopathologic challenge. *Cureus*. 2021;13(6):e15831. DOI: 10.7759/cureus.15831
- Kumar S., Raja K., Gnanasekaran S., Pottakkat B. Intestinal lymphangiectasia: A rare cause of intussusception in an adolescent. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(2):e43–4. DOI: 10.1308/rcsann.2018.0182
- El Haddar Z., Sbia Y., Rkain M., Benajiba N., Babakhouya A. Complicated primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease) in a child successfully treated with octreotide: A case report from a low-resource setting. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;68:102588. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102588
- Friedman K., Brodsky A., Lu S., Wood S., Gill A.J., Lombardot K., et al. Medullary carcinoma of the colon: A distinct morphology reveals a distinctive immunoregulatory microenvironment. *Mod Pathol*. 2016;29(5):528–41. DOI: 10.1038/modpathol.2016.54
- Nguyen J., Coppola D., Shan Y., Zhang L. Poorly differentiated medullary carcinoma of the colon with an unusual phenotypic profile mimicking high grade large cell lymphoma – a unique case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(2):828–34.
- Martinotti M., Cirillo F., Ungari M., Tanzi G., Rolando G., Tarasconi A., et al. Microsatellite instability in medullary carcinoma of the colon. *Rare Tumors*. 2017;9(1):6541. DOI: 10.4081/rt.2017.6541
- Giuffrida P., Giovanni A., Grillo F., Klersy C., Sampietro G., Ardizzone S., et al. PD-L1 in small bowel adenocarcinoma is associated with etiology and tumor-infiltrating lymphocytes, in addition to microsatellite instability. *Mod Pathol*. 2020;33(7):1398–409. DOI: 10.1038/s41379-020-0497-0
- Brcic I., Cathomas G., Vanoli A., Jilek K., Giuffrida P., Langner C. Medullary carcinoma of the small bowel. *Histopathology*. 2016;69(1):136–40. DOI: 10.1111/his.12908
- Fiehn A.-M.K., Grauslund M., Glenhøj A., Melchior L.C., Vainer B., Willemoe G.L. Medullary carcinoma of the colon: Can the undifferentiated be differentiated? *Virchows Arch*. 2015;466(1):13–20. DOI: 10.1007/s00428-014-1675-6
- Remo A., Fassan M., Vanoli A., Bonetti L.R., Barresi V., Tatangelo F., et al. Morphology and molecular features of rare colorectal carcinoma histotypes. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1036. DOI: 10.3390/cancers11071036
- Kojima M., Miyake T., Ueki T., Ohta H., Kushiima R., Shiohara M., et al. INI1-negative colorectal undifferentiated carcinoma with rhabdoid features and postoperative rapidly growing liver metastases: A case report and review of the literature. *Surg Case Reports*. 2021;7(1):104. DOI: 10.1186/s40792-021-01189-5
- Morimoto Y., Takaoka M., Monobe Y., Ishida N., Haisa M., Matsubara M., et al. Three cases of colon medullary carcinoma in our institution. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021;48(7):967–9.
- Lin F., Shi J., Zhu S., Chen Z., Li A., Chenet T., et al. Cadherin-17 and SATB2 are sensitive and specific immunomarkers for medullary carcinoma of the large intestine. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(8):1015–26. DOI: 10.5858/arpa.2013-0452-OA

Сведения об авторах

Лобанова Ольга Андреевна* — младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: lobanova.98@mail.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-3374>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Information about the authors

Olga A. Lobanova* — Junior Researcher of World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, Teaching Assistant of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: lobanova.98@mail.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-3374>

Трусова Дарья Сергеевна — врач-ординатор кафедры судебно-медицинской экспертизы ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: trusov98@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-8031>

Афонина Мария Алексеевна — ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: afoninama2497@gmail.com;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер, 1, стр. 1.

Варенцов Вячеслав Евгеньевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: varentsov_v_e@staff.sechenov.ru;
125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4724-9466>

Проценко Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной работе Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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>

Кретова Наталья Валерьевна — младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», врач-патологоанатом Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kretova_n_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-4830>

Сережникова Наталья Борисовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Биобанка Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: serezhnikova_n_b@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4097-1552>

Пешкова Мария Алексеевна — младший научный сотрудник Центра «Цифрового биодизайна и персонализированной медицины» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: peshkova_m_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9429-6997>

Daria S. Trusova — Resident of the Department of Forensic Medical Examination, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trusov98@yandex.ru;
119435, Moscow, Rossolimo str., 15/13, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-8031>

Maria A. Afonina — Teaching Assistant of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: afoninama2497@gmail.com;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.

Vyacheslav E. Varentsov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: varentsov_v_e@staff.sechenov.ru;
125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, bld. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4724-9466>

Dmitriy D. Protsenko — Cand. Sci. (Med.), Docent, Deputy Director for Academic Affairs at the 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, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

Natalia V. Kretova — Junior Researcher of the World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, Pathologist at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kretova_n_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-4830>

Natalia B. Serezhnikova — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Biobank of the Institute of Regenerative Medicine of the Scientific and Technological Park, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: serezhnikova_n_b@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4097-1552>

Maria A. Peshkova — Junior Researcher of the World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: peshkova_m_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9429-6997>

Жарков Николай Владимирович — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», биолог Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkov_n_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Кочеткова Светлана Евгеньевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: sv.k0ch@yandex.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3542-9723>

Степанова Юлия Юрьевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: stepanova_yulya@mail.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2492-9132>

Штанев Захар Денисович — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shtanev_z_d@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9837-5550>

Вехова Ксения Андреевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: vka2002@bk.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-4721>

Юмашева Валентина Алексеевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: yumasheva_v_a@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4388-5609>

Колесникова Анастасия Олеговна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kolesnikova_a_o@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6893-2109>

Акан Михаил — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: akan.mikhail@mail.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1607-4728>

Nikolay V. Zharkov — Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher of the World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, Biologist at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkov_n_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Svetlana E. Kochetkova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sv.k0ch@yandex.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3542-9723>

Yulia Yu. Stepanova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tepanova_yulya@mail.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2492-9132>

Zakhar D. Shtanev — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shtanev_z_d@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9837-5550>

Ksenia A. Vekhova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: vka2002@bk.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-4721>

Valentina A. Yumasheva — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: yumasheva_v_a@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4388-5609>

Anastasia O. Kolesnikova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kolesnikova_a_o@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6893-2109>

Mikhail Akan — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: akan.mikhail@mail.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1607-4728>

Чантурия Мамука Отариевич — кандидат медицинских наук, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением Университетской клинической больницы № 4 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: chanturiya_m_o_1@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Доватора, 15, стр. 2.

Серебров Тихон Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением челюстно-лицевой и костно-пластической хирургии, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом медицинской физики ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.
Контактная информация: serebrov_t_v@mail.ru; 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-2404>

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

Гуски Ганс — доктор медицинских наук, профессор, патологоанатом, онкоморфолог Медицинского факультета «Шарите» Медицинского центра Берлинского университета.
Контактная информация: hans.guski@charite.de; 10117, Берлин, площадь Шарите, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6119>

Руденко Екатерина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, патологоанатом, старший преподаватель, заместитель директора Института клинической морфологии и цифровой патологии по научной работе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: rudenko_e_e@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0000-1439>

Демур Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: demura_t_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Коган Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, патологоанатом, онкоморфолог Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kogan_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Mamuka O. Chanturiya — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Head of the Surgical Department, University Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: chanturiya_m_o_1@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Dovatora str., 15, bld. 2.

Tikhon V. Serebrov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Maxillofacial and Osteoplastic Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Course in Medical Physics, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency.
Contact information: serebrov_t_v@mail.ru; 123098, Moscow, Marshala Novikova str., 23.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-2404>

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

Hans Guski — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathologist, Oncomorphologist, Medizinische Fakultät Charité, Universitätsmedizin Berlin (Charité Faculty of Medicine, Berlin University Medical Center).
Contact information: hans.guski@charite.de; 10117, Berlin, Charitéplatz, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6119>

Ekaterina E. Rudenko — Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Senior Lecturer, Deputy Director for Research at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: rudenko_e_e@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0000-1439>

Tatiana A. Demura — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: demura_t_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathologist, Oncomorphologist, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kogan_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Поступила: 16.02.2023 Принята: 16.04.2023 Опубликовано: 30.08.2023
Submitted: 16.02.2023 Accepted: 16.04.2023 Published: 30.08.2023

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-92-100>
UDC 616.343-006.6+[616.34-008.6.02:616.423-007.64]



A Case of Medullary Carcinoma of the Jejunum Combined with the Intestinal Lymphangiectasia Accompanied by the Malabsorption Syndrome

Olga A. Lobanova^{1,*}, Daria S. Trusova¹, Maria A. Afonina¹, Vyacheslav E. Varentsov¹, Dmitriy D. Protsenko¹, Natalia V. Kretova¹, Natalia B. Serezhnikova¹, Maria A. Peshkova¹, Nikolay V. Zharkov¹, Svetlana E. Kochetkova¹, Yulia Yu. Stepanova¹, Zakhar D. Shtanov¹, Ksenia A. Vekhova¹, Valentina A. Yumasheva¹, Anastasia O. Kolesnikova¹, Mikhail Akan¹, Mamuka O. Chanturiya¹, Tikhon V. Serebrov², Alexander S. Tertychnyy¹, Hans Guski³, Ekaterina E. Rudenko¹, Tatiana A. Demura¹, Evgeniya A. Kogan¹

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

² Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

³ Charite Faculty of Medicine, Berlin University Medical Center, Berlin, Germany

Aim: to present a clinical and morphological observation of an extremely rare combination of medullary carcinoma of the jejunum and intestinal lymphangiectasia in a 33-year-old patient with clinical features of malabsorption syndrome over the 10 years.

Key points. An autopsy revealed a tumor formation spreading from the wall of the jejunum to the mesentery, with metastases to the mesenteric lymph nodes. The medullary carcinoma with positive expression of CD117, DOG1, EMA, PanCK, PDL-1, vimentin, mosaic non-intense expression of CA19-9, calretinin, CD10, CDX2, CEA, MUC-5AC, SATB2, and negative reaction to ALK, CD3, CD8, CD20, CD30, CD31, CD34, CD45, CD56, chromogranin, CK7, CK20, desmin. The proliferative index was high: Ki-67 > 80 %. Moreover, during the histological examination of the intestinal wall, intestinal lymphangiectasia complicated by the malabsorption syndrome was revealed.

Conclusion. The uniqueness of this clinical and morphological case is in the combination of medullary carcinoma of the jejunum metastasized to the mesenteric lymph nodes with the underlying intestinal lymphangiectasia accompanied by the development of malabsorption syndrome.

Keywords: small bowel medullary carcinoma, medullary carcinoma, intestinal lymphangiectasia, malabsorption syndrome, immunohistochemical analysis

Funding: the work was carried out with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of world-class Scientific Centers “Digital Biodesign and Personalized Healthcare” No. 075-15-2022-304.

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

For citation: Lobanova O.A., Trusova D.S., Afonina M.A., Varentsov V.E., Protsenko D.D., Kretova N.V., Serezhnikova N.B., Peshkova M.A., Zharkov N.V., Kochetkova S.E., Stepanova Y.Yu., Shtanov Z.D., Vekhova K.A., Yumasheva V.A., Kolesnikova A.O., Akan M., Chanturiya M.O., Serebrov T.V., Tertychnyy A.S., Guski H., Rudenko E.E., Demura T.A., Kogan E.A. A Case of Medullary Carcinoma of the Jejunum Combined with the Intestinal Lymphangiectasia Accompanied by the Malabsorption Syndrome. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2023;33(4):92–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-92-100>

Клинико-морфологический случай сочетания медуллярной карциномы тощей кишки и интестинальной лимфангиэктазии с синдромом мальабсорбции

О.А. Лобанова^{1,*}, Д.С. Трусова¹, М.А. Афонина¹, В.Е. Варенцов¹, Д.Д. Проценко¹, Н.В. Кретова¹, Н.Б. Серезжникова¹, М.А. Пешкова¹, Н.В. Жарков¹, С.Е. Кочеткова¹, Ю.Ю. Степанова¹, З.Д. Штанев¹, К.А. Вехова¹, В.А. Юмашева¹, А.О. Колесникова¹, М. Акан¹, М.О. Чантурия¹, Т.В. Серебров², А.С. Тertychnyy¹, Г. Гуски³, Е.Е. Руденко¹, Т.А. Демура¹, Е.А. Коган¹

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

² ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

³ Медицинский факультет Шарите, Медицинский центр Берлинского университета, Берлин, Германия

Цель представления клинического наблюдения: представить клинико-морфологическое наблюдение крайне редкого сочетания медуллярной карциномы тощей кишки и интестинальной лимфангиэктазии у больного 33 лет с клиническими проявлениями синдрома мальабсорбции на протяжении 10 лет.

Основные положения. На вскрытии обнаружено опухолевое образование, распространяющееся из стенки тощей кишки в область брыжейки, с метастазами в мезентериальные лимфоузлы. Диагностирована медуллярная карцинома тощей кишки с позитивной экспрессией EMA, PanCK, виментина, PDL-1, мозаичной неинтенсивной экспрессией CEA, MUC-5AC, CDX2, CD117, CA19-9, кальретицина, CD10, SATB2 и негативной реакцией на CD3, CD8, CD20, CD30, CD34, CD45, CD56, хромогранин, CK7, CK20, ALK, десмин. Индекс пролиферативной активности высокий: Ki-67 > 80 %. Кроме того, при гистологическом исследовании стенки кишки была диагностирована интестинальная лимфангиэктазия, в результате которой развился синдром мальабсорбции.

Заключение. Уникальность данного клинико-морфологического случая заключается в сочетании медуллярного рака тощей кишки с метастазами в мезентериальные лимфатические узлы с фоновой лимфангиэктазией кишечника, сопровождающейся развитием синдрома мальабсорбции.

Ключевые слова: тонкокишечная медуллярная карцинома, медуллярная карцинома, интестинальная лимфангиэктазия, синдром мальабсорбции, иммуногистохимическое исследование

Финансирование: работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках государственной поддержки создания и развития Научных центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» № 075-15-2022-304.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Лобанова О.А., Трусова Д.С., Афонина М.А., Варенцов В.Е., Проценко Д.Д., Кретова Н.В., Сережникова Н.Б., Пешкова М.А., Жарков Н.В., Кочеткова С.Е., Степанова Ю.Ю., Штанев З.Д., Вехова К.А., Юмашева В.А., Колесникова А.О., Акан М., Чантурия М.О., Серебров Т.В., Тertychnyy A.C., Гуски Г., Руденко Е.Е., Демура Т.А., Коган Е.А. Клинико-морфологический случай сочетания медуллярной карциномы тощей кишки и интестинальной лимфангиэктазии с синдромом мальабсорбции. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2023;33(4):92–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2023-33-4-92-100>

Introduction

Medullary carcinoma of the colon is a rare neoplasm accounting for less than 0.04 % of all colorectal cancer cases. This neoplasm is more common in the ascending colon of women and is more frequent in the elderly. It is extremely rare in the small intestine. The progression of medullary carcinoma may be related to microsatellite instability and defects in DNA reparation. The existence of such chronic inflammatory diseases like ulcerative colitis, celiac disease, or Crohn's disease, can serve as a predisposing factor for medullary carcinoma development [1].

Medullary carcinoma is morphologically and histologically similar to low-grade adenocarcinoma. Based on literature and the World Health Organization, in contrast to low-grade differentiated adenocarcinoma, medullary carcinoma is histologically characterized by the absence of glandular structures, the existence of “sheets of malignant cells with vesicular nuclei, prominent nucleoli and abundant cytoplasm exhibiting prominent infiltration by intraepithelial lymphocytes”, as well as the rarer metastasis rate. But despite the diagnosis difficulties, medullary carcinoma has a more favorable prognosis [2, 3].

The intestinal lymphangiectasia is a rare disease, characterized by the abnormal expansion and proliferation of lymphatic vessels in the mucosa,

submucosa, or subserosa layers of the gastrointestinal tract. Depending on the etiology, intestinal lymphangiectasia can be classified into primary and secondary. Secondary intestinal lymphangiectasias are frequently associated with malignant diseases such as lymphoma [4]. Primary one is an idiopathic disease, which may lead to malabsorption syndrome development. Most commonly this pathology occurs in children up to the age of three, but in rare cases can be detected in adolescence or adulthood [5].

Case presentation

We report a clinical and morphological case of medullary carcinoma (MC) combined with intestinal lymphangiectasia and the malabsorption syndrome development in a 33-year-old patient. According to medical history, the first symptoms manifested 10 years before the last hospitalization, when the patient had been diagnosed with the malabsorption syndrome with a predominance of exudative enteropathy for the first time. Computer tomography of the abdominal cavity revealed no tumor lesion.

A worsening developed a few days before hospitalization, when an abundant loose stool (up to four times a day) appeared, and fatigue increased. The patient was rushed to the hospital by ambulance. According to the patient, he has lost 10 kg (from 57 to 47 kg) over the last two weeks despite regular nutrition. The patient's condition was serious:

the clinical picture of peritonitis, hemodynamic instability, severe anemia (hemoglobin — 36 g/L), increase of multiple organ failure. An emergency surgery was performed: laparotomy, lavage, and inspection of the abdominal cavity, laparostomy. The portions resected from the intestinal perforation area and mesenteric lymph nodes were taken for the histological examination. In the post-operative period, the patient was on artificial pulmonary ventilation, while the clinical and laboratory picture of the septic shock and progressive multiple organ failure remained. The patient died shortly after the surgery. The life-time computer tomography of the abdomen and histological examination of the surgical specimen were not carried out due to the short-term stay in the hospital.

At the autopsy, the most pathologically significant changes were localized in the abdominal cavity.

A gross tuberos formation of dense consistency with distinct boundaries, arising from the wall of the jejunum was detected in the area, where the duodenum continues into the jejunum on the border with the mesentery. The loops of the transverse colon and mesenteric lymph nodes were soldered to the tumor node. The tumor's dimensions were 6 × 4 × 4 cm, and at a section was light yellow. The mucosa of the jejunum in the projection of the tumor was rough, with smoothed folding, did not bulge into the intestinal lumen, and contained defects sutured with the surgical sutures. In other areas, the mucosal layer of the intestine was pale, edematous, with multiple hemorrhages. In the lumen of the intestine 700 mL of blood clots were revealed. The serosa was pale, with fibrinous overlays.

Histological examination of jejunal tumor tissue showed that the tumor consisted of solid-trabecular

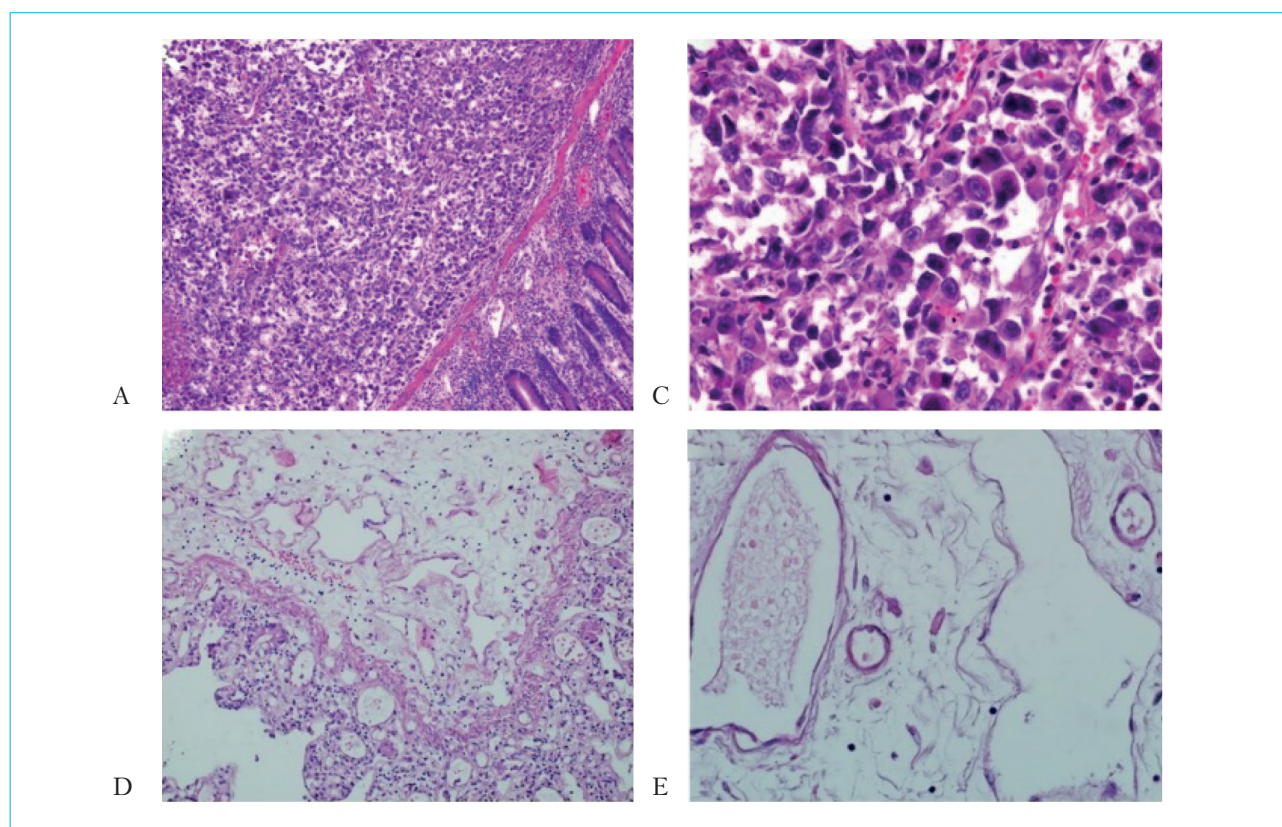


Figure 1. Histological examination of jejunal tumor tissue (hematoxylin and eosin staining): A — the tumor consists of solid-trabecular complexes of large atypical cells with hyperchromatic nuclei, matured cytoplasm, and frequent mitotic figures (magnification ×10); B — in the mesenteric lymph nodes, the lymphoid tissue was substituted by large atypical cells with hyperchromatic nuclei and light cytoplasm (magnification ×40); C — the intestinal lymphangiectasia in the mucous and submucous layers of the jejunum (magnification ×20); D — the cellular structures in the submucous layer of the small intestine, the malformation of the lymphatic vessels (magnification ×60)

Рисунок 1. Гистологическое исследование ткани опухоли тощей кишки (окраска гематоксилином и эозином): А — опухоль построена из солидно-трабекулярных комплексов крупных атипичных клеток с гиперхромными ядрами, развитой цитоплазмой и частыми фигурами митозов (увеличение ×10); В — лимфоидная ткань замещена крупными атипичными клетками с гиперхромными ядрами и светлой цитоплазмой в мезентериальных лимфоузлах (увеличение ×40); С — кишечные лимфангиectазии в слизистой и подслизистой оболочках стенки тощей кишки (увеличение ×20); D — ячеистые структуры в подслизистой оболочке тонкой кишки, мальформации лимфатических сосудов (увеличение ×60)

Table. Results of immunohistochemical study

Таблица. Результаты иммуногистохимического исследования

Marker Маркер	Our results Наши результаты	References Литература	
ALK	—	—	[7]
CA19-9	±	+	[14]
Calretinin / Кальретинин	±	+	[3, 8, 11, 12]
CD3	—	—	[8]
CD10	±	±	[7]
CD20	—	—	[8]
CD30	—	±	[7]
CD34	—	—	[7]
CD56	—	—	[7]
CD117	+	—	[7]
CDX2	±	± —	[3, 11] [7, 8, 12, 13]
CEA	+	±	[14]
Chromogranin / Хромогранин	—	—	[7, 8, 11]
CK7	—	+	[8]
CK20	—	—	[3, 7, 8, 11, 12]
Desmin / Десмин	—	—	[7]
DOG1	+	—	[7]
EMA	+	±	[7]
Ki-67	> 80 %	> 90 %	[7]
MUC-5AC	±	±	[11]
PanCK	+	+	[13]
PDL-1	+	+	[6]
SATB2	±	± —	[15] [3]
Vimentin / Виментин	+	+	[7, 13]

Note: “+” — positive expression; “±” — mosaic non-intense expression; “—” — negative reaction.

Примечание: «+» — положительное выражение; «±» — мозаичное неинтенсивное выражение; «—» — отрицательная реакция.

complexes of large atypical cells with hyperchromatic nuclei, matured cytoplasm and frequent mitotic figures (Fig. 1A). The tumor's stroma had the form of a fibrous septa with lymphohistiocytic infiltration. The tumor tissue invaded all the layers of the intestinal wall with the invasion of lymphatic vessels.

The metastases were detected in six out of eight examined mesenteric lymph nodes. The lymphoid tissue was substituted by large atypical cells with hyperchromatic nuclei and light cytoplasm (Fig. 1B). More than 10 mitotic figures per field of view at ×20 magnification were detected.

In the mucosa and submucosa layers of the small intestine outside of the tumor, the dilated, highly tortuous lymphatic vessels — lymphangiectasia, were found (Fig. 1C). In certain areas, the malformations might have resulted in significant thinning of the intestinal mucosa and the formation of cellular structures (Fig. 1D). The surrounding stroma was edematous and contained lymphoplasmacytic infiltration.

The differential diagnosis was carried out between medullary carcinoma, low-grade differentiated

adenocarcinoma, neuroendocrine carcinoma, lymph, gastrointestinal stromal tumor of the epithelial or mixed type. For this purpose, an immunohistochemical phenotyping of tumor tissue was performed.

On immunohistochemistry, the cells were positive for CD117, DOG1, EMA, PanCK, PDL-1, vimentin; mosaic non-intense expression of CA19-9, calretinin, CD10, CDX2, CEA, MUC-5AC, SATB2; and negative for ALK, AMACR, CD3, CD8, CD20, CD30, CD31, CD34, CD45, CD56, chromogranin, CK7, CK20, desmin. The proliferative index was high: Ki-67 > 80 %. The results of the immunohistochemical study are presented in Table and Figure 2.

Discussion

MC has diverse immunohistochemical expression, which makes it difficult to diagnose a tumor. During immunohistochemical analysis, we obtained a negative reaction to CD3, CD20, CD30, which makes it possible to exclude lymphoma. The data on the MC [6, 7, 8] and adenocarcinoma [9] of the colon from the articles fall in line with our results.

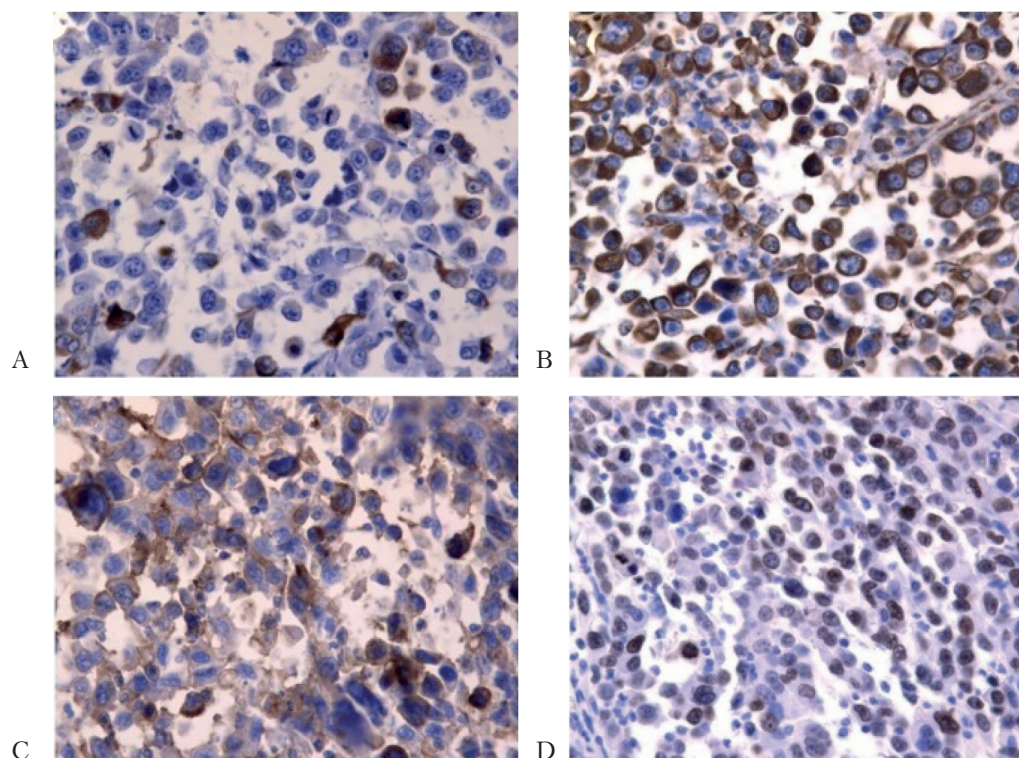


Figure 2. Immunohistochemical analysis of the medullary carcinoma (magnification $\times 40$): A — immunohistochemical staining for CK7; B — immunohistochemical staining for vimentin; C — immunohistochemical staining for PDL-1; D — immunohistochemical staining for SATB2

Рисунок 2. Иммуногистохимическое исследование медуллярной карциномы (увеличение $\times 40$): А — иммуногистохимическая реакция с антителами к CK7; В — иммуногистохимическая реакция с антителами к виментину; С — иммуногистохимическая реакция с антителами к PDL-1; D — иммуногистохимическая реакция с антителами к SATB2

DOG1 nonspecific staining in certain cells made it possible to exclude gastrointestinal stromal tumor, as evidenced by literature data on the MC of the colon [7].

A negative reaction to CD56 and chromogranin made it possible to exclude neuroendocrine carcinoma, which is consistent with literature data [10]. Our results were also confirmed by the articles on MC of the colon [7, 8, 11].

A negative reaction to CK7 and CK20 was partly confirmed by the literature on MC of the colon: negative reaction to CK7 and positive reaction to CK20 [10]. Our results fully coincide with the cases of MC of the colon reported in the literature [3, 7, 8, 11, 12].

A diffuse co-expression of EMA, PanCK, vimentin and mosaic non-intense expression of CEA, MUC-5AC, CDX2, CD117, CA19-9, calretinin were detected. I. Brcic et al., the authors of the article dedicated to the MC of the small intestine, revealed the same reaction to PanCK and a positive reaction to CDX2 [10]. In articles on MC of the

colon other authors obtained the similar reaction to PanCK, vimentin, MUC-5AC и CDX2 [3, 7, 8, 11, 13]. Also, Y. Morimoto et al. have reported the presence of CEA and CA19-9 markers in the plasma of patients with MC of the colon [14].

The negative reaction to ALK, CD34, desmin and mosaic non-intense expression of CD10 is confirmed by literature data on MC of the colon [7]. The positive expression of PDL-1 is fully in line with literature data dedicated to the MC of the colon [6]. The mosaic non-intense expression of SATB2 is consistent with the literature data on MC of the colon [15].

The proliferative index was high: Ki-67 $> 80\%$. The researchers obtained the same data during the investigation of MC of the ileum [1] and MC of the colon [7].

Conclusion

The uniqueness of this clinical and morphological case is in the combination of medullary

carcinoma of the jejunum metastasized to the mesenteric lymph nodes with the underlying intestinal lymphangiectasia accompanied by the development of malabsorption syndrome. The tumor was characterized by an untypical for the medullary carcinoma, high potential for malignant transformation: clinically rapid progression and early metastasis to regional lymph nodes, histologically and immunohistochemically high proliferation index.

Hardly the medullary carcinoma was the cause of malabsorption syndrome development, as the malabsorption syndrome lasts for more than 10 years.

Undoubtedly, the development of the neoplastic process began relatively recently, since the computer tomography of the abdomen showed no neoplastic process 10 years ago. We consider that the development of malabsorption syndrome was caused by the intestinal lymphangiectasia. In this case, the early manifestation, the persistent progression type and the absence of other nosologies pointed to the primary intestinal lymphangiectasia. The development mechanism of medullary carcinoma with the underlying intestinal lymphangiectasia and malabsorption syndrome remains unclear, so further research is needed.

References / Литература

- Gonzalez H.H., Sidhu S., Eisner T. A rare case of medullary carcinoma of the ileum. *Cureus*. 2018;10(12):e3721. DOI: 10.7759/cureus.3721
- Scott O.R., West N.P., Cairns A., Rotimi O. Is medullary carcinoma of the colon underdiagnosed? An audit of poorly differentiated colorectal carcinomas in a large national health service teaching hospital. *Histopathology*. 2020;78(7):963–9. DOI: 10.1111/his.14310
- Fatima Z., Sharma P., Youssef B., Krishnan K. Medullary carcinoma of the colon: A histopathologic challenge. *Cureus*. 2021;13(6):e15831. DOI: 10.7759/cureus.15831
- Kumar S., Raja K., Gnanasekaran S., Pottakkat B. Intestinal lymphangiectasia: A rare cause of intussusception in an adolescent. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019;101(2):e43–4. DOI: 10.1308/rcsann.2018.0182
- El Haddar Z., Sbia Y., Rkain M., Benajiba N., Babakhouya A. Complicated primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease) in a child successfully treated with octreotide: A case report from a low-resource setting. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;68:102588. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102588
- Friedman K., Brodsky A., Lu S., Wood S., Gill A.J., Lombardoet K., et al. Medullary carcinoma of the colon: A distinct morphology reveals a distinctive immunoregulatory microenvironment. *Mod Pathol*. 2016;29(5):528–41. DOI: 10.1038/modpathol.2016.54
- Nguyen J., Coppola D., Shan Y., Zhang L. Poorly differentiated medullary carcinoma of the colon with an unusual phenotypic profile mimicking high grade large cell lymphoma — a unique case report and review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(2):828–34.
- Martinotti M., Cirillo F., Ungari M., Tanzi G., Roldano G., Tarasconi A., et al. Microsatellite instability in medullary carcinoma of the colon. *Rare Tumors*. 2017;9(1):6541. DOI: 10.4081/rt.2017.6541
- Giuffrida P., Giovanni A., Grillo F., Klersy C., Sampietro G., Ardizzone S., et al. PD-L1 in small bowel adenocarcinoma is associated with etiology and tumor-infiltrating lymphocytes, in addition to microsatellite instability. *Mod Pathol*. 2020;33(7):1398–409. DOI: 10.1038/s41379-020-0497-0
- Brcic I., Cathomas G., Vanoli A., Jilek K., Giuffrida P., Langner C. Medullary carcinoma of the small bowel. *Histopathology*. 2016;69(1):136–40. DOI: 10.1111/his.12908
- Fiehn A.-M.K., Grauslund M., Glenthøj A., Melchior L.C., Vainer B., Willemoe G.L. Medullary carcinoma of the colon: Can the undifferentiated be differentiated? *Virchows Arch*. 2015;466(1):13–20. DOI: 10.1007/s00428-014-1675-6
- Remo A., Fassan M., Vanoli A., Bonetti L.R., Barresi V., Tatangelo F., et al. Morphology and molecular features of rare colorectal carcinoma histotypes. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):1036. DOI: 10.3390/cancers11071036
- Kojima M., Miyake T., Ueki T., Ohta H., Kushi-ma R., Shiohara M., et al. IN1-negative colorectal undifferentiated carcinoma with rhabdoid features and postoperative rapidly growing liver metastases: A case report and review of the literature. *Surg Case Reports*. 2021;7(1):104. DOI: 10.1186/s40792-021-01189-5
- Morimoto Y., Takaoka M., Monobe Y., Ishida N., Haisa M., Matsubara M., et al. Three cases of colon medullary carcinoma in our institution. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2021;48(7):967–9.
- Lin F., Shi J., Zhu S., Chen Z., Li A., Chenet T., et al. Cadherin-17 and SATB2 are sensitive and specific immunomarkers for medullary carcinoma of the large intestine. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(8):1015–26. DOI: 10.5858/arpa.2013-0452-OA

Information about the authors

Olga A. Lobanova* — Junior Researcher of World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, Teaching Assistant of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: lobanova.98@mail.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-3374>

Сведения об авторах

Лобанова Ольга Андреевна* — младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: lobanova.98@mail.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6813-3374>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Daria S. Trusova — Resident of the Department of Forensic Medical Examination, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trusov98@yandex.ru;
119435, Moscow, Rossolimo str., 15/13, bld. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-8031>

Maria A. Afonina — Teaching Assistant of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: afoninama2497@gmail.com;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.

Vyacheslav E. Varentsov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Human Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: varentsov_v_e@staff.sechenov.ru;
125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, bld. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4724-9466>

Dmitriy D. Protsenko — Cand. Sci. (Med.), Docent, Deputy Director for Academic Affairs at the 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, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5851-2768>

Natalia V. Kretova — Junior Researcher of the World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, Pathologist at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kretova_n_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-4830>

Natalia B. Serezhnikova — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Biobank of the Institute of Regenerative Medicine of the Scientific and Technological Park, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: serezhnikova_n_b@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4097-1552>

Maria A. Peshkova — Junior Researcher of the World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: peshkova_m_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Bolshaya Pirogovskaya str., 6, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9429-6997>

Трусова Дарья Сергеевна — врач-ординатор кафедры судебно-медицинской экспертизы ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: trusov98@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Россолимо, 15/13, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9062-8031>

Афонина Мария Алексеевна — ассистент Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: afoninama2497@gmail.com;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер, 1, стр. 1.

Варенцов Вячеслав Евгеньевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: varentsov_v_e@staff.sechenov.ru;
125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4724-9466>

Проценко Дмитрий Дмитриевич — кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по учебной работе Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (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>

Кретова Наталья Валерьевна — младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», врач-патологоанатом Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kretova_n_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-4830>

Сережникова Наталья Борисовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Биобанка Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: serezhnikova_n_b@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4097-1552>

Пешкова Мария Алексеевна — младший научный сотрудник Центра «Цифрового биодизайна и персонализированной медицины» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: peshkova_m_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9429-6997>

Nikolay V. Zharkov — Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher of the World-Class Research Center “Digital Biodesign and Personalized Healthcare”, Biologist at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkov_n_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Svetlana E. Kochetkova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: sv.k0ch@yandex.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3542-9723>

Yulia Yu. Stepanova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tepanova_yulya@mail.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2492-9132>

Zakhar D. Shtanev — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shtanev_z_d@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9837-5550>

Ksenia A. Vekhova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: vka2002@bk.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-4721>

Valentina A. Yumasheva — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: yumasheva_v_a@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4388-5609>

Anastasia O. Kolesnikova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kolesnikova_a_o@student.sechenov.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6893-2109>

Mikhail Akan — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: akan.mikhail@mail.ru;
119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1607-4728>

Жарков Николай Владимирович — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник Научного центра мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», биолог Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkov_n_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7183-0456>

Кочеткова Светлана Евгеньевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: sv.k0ch@yandex.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3542-9723>

Степанова Юлия Юрьевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: stepanova_yulya@mail.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2492-9132>

Штанев Захар Денисович — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shtanev_z_d@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9837-5550>

Вехова Ксения Андреевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: vka2002@bk.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-4721>

Юмашева Валентина Алексеевна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: yumasheva_v_a@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4388-5609>

Колесникова Анастасия Олеговна — студентка ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kolesnikova_a_o@student.sechenov.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6893-2109>

Акан Михаил — студент ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: akan.mikhail@mail.ru;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1607-4728>

Mamuka O. Chanturiya — Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Head of the Surgical Department, University Hospital No. 4, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: chanturiya_m_o_1@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Dovatora str., 15, bld. 2.

Tikhon V. Serebrov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Maxillofacial and Osteoplastic Surgery, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Course in Medical Physics, Russian State Research Center – Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency.

Contact information: serebrov_t_v@mail.ru; 123098, Moscow, Marshala Novikova str., 23.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-2404>

Alexander S. Tertychnyy — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathologist, Oncomorphologist, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

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

Hans Guski — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathologist, Oncomorphologist, Medizinische Fakultät Charité, Universitätsmedizin Berlin (Charité Faculty of Medicine, Berlin University Medical Center).

Contact information: hans.guski@charite.de; 10117, Berlin, Charitéplatz, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6119>

Ekaterina E. Rudenko — Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Senior Lecturer, Deputy Director for Research at the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: rudenko_e_e@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0000-1439>

Tatiana A. Demura — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: demura_t_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), Professor, Pathologist, Oncomorphologist, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kogan_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Abrikosovskiy lane, 1, bld. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Чантурия Мамука Отариевич — кандидат медицинских наук, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением Университетской клинической больницы № 4 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: chanturiya_m_o_1@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Доватора, 15, стр. 2.

Серебров Тихон Владимирович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением челюстно-лицевой и костно-пластической хирургии, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом медицинской физики ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства.

Контактная информация: serebrov_t_v@mail.ru; 123098, г. Москва, ул. Маршала Новикова, 23.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8314-2404>

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор, патологоанатом, онкоморфолог Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

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

Гуски Ганс — доктор медицинских наук, профессор, патологоанатом, онкоморфолог Медицинского факультета «Шарите» Медицинского центра Берлинского университета.

Контактная информация: hans.guski@charite.de; 10117, Берлин, площадь Шарите, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0667-6119>

Руденко Екатерина Евгеньевна — кандидат медицинских наук, патологоанатом, старший преподаватель, заместитель директора Института клинической морфологии и цифровой патологии по научной работе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: rudenko_e_e@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0000-1439>

Демур Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: demura_t_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Коган Евгения Александровна — доктор медицинских наук, профессор, патологоанатом, онкоморфолог Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kogan_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1107-3753>

Submitted: 16.02.2023 Accepted: 16.04.2023 Published: 30.08.2023
Поступила: 16.02.2023 Принята: 16.04.2023 Опубликовано: 30.08.2023