



Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Абляция сегмента пищевода Баррета. Пояснения см. на С. 15–30
Ablation of a segment of Barrett's esophagus. See pp. 15–30

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, 2024

Подписано в печать: 29.02.2024

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

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

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

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

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Ивашкин Константин Владимирович — 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) Минздрава России, Москва, Россия

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

Демура Татьяна Александровна — д.м.н., профессор, директор Института клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Коган Евгения Алтаровна — д.м.н., профессор, Институт клинической морфологии и цифровой патологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Кононов Алексей Владимирович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «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

Ливзан Мария Анатольевна — д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет», Омск, 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, 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 Нураттинович — д.м.н., профессор, ректор Дагестанского государственного медицинского университета, Махачкала, Россия

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

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

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

та кардиологии и внутренних болезней, руководитель отдела гастроэнтерологии и гепатологии, Алма-Ата, Казахстан

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

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

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

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

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

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

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, Институт клинической морфологии и цифровой патологии, 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

Федоров Евгений Дмитриевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник и зав. курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» на базе ГБУЗ ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой, 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: «Pechatnyj Dom» LLC,
127550, Moscow,
Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2024

Signed to print: 29.02.2024

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

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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, IntoSana Multifield Clinic, Odessa, Ukraine

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), Moscow, Russia

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sci. (Med.), professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

Maria A. Livzan — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology, Rector of the Omsk State Medical University, Omsk, 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. Maevskaia — Dr. Sci. (Med.), professor, Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology, 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

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), professor, Chief Researcher & Head of the course of operative endoscopy; Department of Hospital Surgery No. 2 with Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy of Research Institute of Clinical Surgery in Pirogov Russian National Research Medical University; City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva, 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

- Буеверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Седова А.В., Ивашкин В.Т.
Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина7

Оригинальные исследования

- Федоров Е.Д., Шидий-Закруа А.В., Михалева Л.М., Масленкина К.С., Линденберг А.А., Селезнев Д.Е., Кайбышева В.О., Партенадзе Т.А.
Диагностика цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни15
- Буеверов А.О., Коблов С.В., Богомолов П.О.
Иммунологическая ремиссия как основание для снижения доз иммуносупрессоров при аутоиммунном гепатите: результаты моноцентрового наблюдательного исследования31
- Ebrahimpour P., Karamian M., Sharifi A.
Effects of Resveratrol on Liver Function Tests in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ..37
- Невольских А.А., Авдеенко В.А., Михалева Ю.Ю., Почуев Т.П., Соколов П.В., Зибиров Р.Ф., Резник И.П., Силин Н.Д., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д.
Сравнительный анализ результатов лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D2- и D3-лимфаденэктомией в лечении больных раком правой половины ободочной кишки47

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Кириухин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В., Федоренко А.А., Нагорная Д.П., Маренич Н.С., Лосик Е.А., Юрьева Е.Ю., Латина Т.Л.
Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики58
- Шептулин А.А., Работягова Ю.С.
Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии70

Клинические наблюдения

- Одинцова А.Х., Акберова Д.Р., Садыкова Л.Р., Черемина Н.А., Миннуллин М.М., Киришин А.А., Габитова Е.Н., Хасанишина А.Ю., Абдулганиева Д.И.
Тринадцатилетнее наблюдение за пациенткой с циррозом печени в исходе синдрома перекреста аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита: тяжелый COVID-19 и трансплантация печени76

Соглашение специалистов

- Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буеверов А.О., Жаркова М.С., Оковитый С.В., Островская А.С., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т.
Диагностическое и прогностическое значение гипергаммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов)85

Contents

Reviews

- Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Ivashkin V.T.*
Pathogenesis of Functional Biliary Pain and Pharmacology of Trimebutin7

Original articles

- Fedorov E.D., Shidii-Zakrva A.V., Mikhaleva L.M., Maslenkina K.S., Lindenberg A.A., Seleznev D.E., Kaybysheva V.O., Partenadze T.A.*
Diagnosis of Columnar Metaplasia of the Esophageal Mucosa
in Patients with Complicated Gastroesophageal Reflux Disease15
- Bueverov A.O., Koblov S.V., Bogomolov P.O.*
Immunological Remission as a Basis for Dose Reduction of Immunosuppressors
in Autoimmune Hepatitis: Results of Monocenter Surveillance Study31
- Ebrahimpour P., Karamian M., Sharifi A.*
Effects of Resveratrol on Liver Function Tests in Patients with Non-Alcoholic
Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials ..37
- Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Mikhaleva Yu.Yu., Pochuev T.P., Sokolov P.V., Zibirov R.F., Reznik I.P., Silin N.D., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D.*
Comparative Analysis of the Outcomes of Laparoscopic Right Hemicolectomy
with D2 and D3 Lymphadenectomy in the Treatment of Patients
with Right Colon Cancer 47

National college of gastroenterology, hepatology

- Kiryukhin A.P., Tertychny A.S., Pavlov P.V., Fedorenko A.A., Nagornaya D.P., Marenich N.S., Losik E.A., Yuryeva E.Yu., Lapina T.L.*
Autoimmune Gastritis: Focus on Endoscopic and Morphological Characteristics 58
- Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S.*
Modern Possibilities of Using Acotiamide in the Treatment of Functional Dyspepsia 70

Clinical cases

- Odintsova A.Kh., Akberova D.R., Sadykova L.R., Cheremina N.A., Minnullin M.M., Kirshin A.A., Gabitova E.N., Khasanshina A. Yu., Abdulganieva D.I.*
Thirteen-Year Follow-Up of a Patient with Liver Cirrhosis Resulting
from the Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis:
Severe COVID-19 and Liver Transplantation 76

Experts' agreement

- Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., Okovityi S.V., Ostrovskaya A.S., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T.*
Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis,
Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement) 85

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14>
УДК 16.361.009.7:615.24.035



Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина

Е.Л. Буеверова*, О.Ю. Зольникова, Н.Л. Джахая, А.В. Седова, В.Т. Ивашкин

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

Цель: представить данные о патогенезе функциональной билиарной боли и дать обоснование применения тримебутина по данному показанию.

Основные положения. Билиарная боль служит одним из самых частых поводов обращения пациентов к врачу. Диагноз функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди правомерен только после исключения органических причин со стороны как желудочно-кишечного тракта, так и других органов и систем. Первичное обращение к хирургам с жалобой на боль в эпигастрии или правом подреберье может привести к необоснованному хирургическому вмешательству, не приносящему облегчения страданиям пациента. Последствия холецистэктомии также создают анатомо-физиологическое обоснование возникновения или сохранения билиарной боли. В настоящее время рассматриваются две основные гипотезы, объясняющие ее причину: повышение внутрипросветного давления из-за морфологических и функциональных препятствий оттоку желчи и висцеральная гиперчувствительность. В многоуровневой системе регуляции работы желчного пузыря и сфинктерного аппарата особое место занимает энкефалинергическая система. Агонист периферических рецепторов энкефалинергической системы тримебутин в клинических исследованиях приводил к купированию билиарной боли более чем у 80 % пациентов с функциональными билиарными расстройствами; одновременно выявлено достоверное уменьшение выраженности диарейного, диспепсического, констипационного синдромов.

Заключение. Назначение агониста периферических рецепторов энкефалинергической системы тримебутина патогенетически обосновано при функциональной билиарной боли.

Ключевые слова: функциональные расстройства, билиарная боль, патогенез, тримебутин

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «Валента Фарм».

Для цитирования: Буеверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Седова А.В., Ивашкин В.Т. Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14>

Pathogenesis of Functional Biliary Pain and Pharmacology of Trimebutin

Elena L. Bueverova*, Oxana Yu. Zolnikova, Natiya L. Dzkhakhaya, Alla V. Sedova, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to provide data on the pathogenesis of functional biliary pain and provide rationale for the use of trimebutine for this indication.

Key points. Biliary pain is one of the most frequent reasons for patients to see a doctor. The diagnosis of functional disorder of the gallbladder and Oddi's sphincter is legitimate only after the exclusion of organic causes from both the gastrointestinal tract and other organs and systems. The initial appeal to surgeons with a complaint of pain in the epigastrium or right hypochondrium may lead to unjustified surgical intervention that does not bring relief to the patient's suffering. The consequences of cholecystectomy also have an anatomical and physiological justification for the occurrence or preservation of biliary pain. Currently, two main hypotheses are being considered to explain its cause: increased intraluminal pressure due to morphological and functional obstacles to bile outflow and visceral hypersensitivity. In the multilevel system of regulation of the gallbladder and sphincter apparatus, the opioid system occupies a special place. The agonist of peripheral receptors of the enkephalinergetic system, trimebutine, in clinical studies led to the relief of biliary pain in more than 80 % of patients with functional biliary disorders, while a significant decrease in the severity of diarrhea, dyspeptic, and constipation syndromes was revealed.

Conclusion. The prescription of the peripheral receptor agonist of the enkephalinergetic system, trimebutine, is pathogenetically justified for functional biliary pain.

Keywords: functional disorders, biliary pain, pathogenesis, trimebutine

Conflict of interests: publication was prepared with the support of JSC "Valenta Pharm".

For citation: Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Ivashkin V.T. Pathogenesis of Functional Biliary Pain and Pharmacology of Trimebutin. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14>

Актуальность проблемы билиарной боли

Билиарная боль — одна из наиболее актуальных проблем современной клинической практики. Распространенность билиарных расстройств, по данным большинства авторов, составляет от 12 до 15 % [1–3], а с возрастом число пациентов увеличивается. В сочетании с другими функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) функциональные билиарные расстройства снижают качество жизни пациентов. В настоящее время данные различных исследователей сильно разнятся. Видимо, это обусловлено применением различных критериев и диагностических методов, неоднородностью статистически обрабатываемых групп. Так, наибольший процент встречаемости перекреста функциональных билиарных расстройств отмечен отечественными исследователями с синдромом раздраженного кишечника — 49 % [4].

Не секрет, что билиарная боль служит поводом обращения к хирургам, проведения рискованного инструментального поиска и не всегда обоснованного хирургического вмешательства. Операция (особенно при отсутствии органической причины) полностью не избавляет пациента от страдания. Например, на 700 000 холецистэктомий, выполняемых в США ежегодно, 280 000 пациентов остаются с жалобами, из них наибольшую нишу занимают функциональные расстройства сфинктера Одди — 3–40 % [5]. Эти данные сопоставимы с примерным расчетом по России: исходя из средней частоты проведения холецистэктомий 1 на 500–700 человек в год, частота развития дисфункции сфинктера Одди ориентировочно может составлять 7–10 на 100 000 населения в год [6]. Таким образом, дисфункцию сфинктера Одди можно рассматривать как одну из основных причин возникновения билиарной боли у пациентов, у которых удален желчный пузырь.

Функциональное расстройство билиарного тракта

Функциональное расстройство билиарного тракта — это комплекс клинических симптомов, развивающихся в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров [1]. Согласно Римским критериям IV пересмотра выделяют следующие варианты функциональных нарушений [7]:

- E1. Билиарная боль;
- E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря;
- E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа;
- E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

Билиарная боль в этой классификации обособлена (E1) и может использоваться как предварительный диагноз. В рамках этого обзора литературы мы рассмотрим функциональные расстройства, основным из критериев которых служит билиарная боль: E1a и E1b.

Признаки билиарной боли

Как известно, основным и обязательным проявлением дискинезии желчного пузыря и желчных путей служат приступы билиарной боли с локализацией в эпигастальной области или правом подреберье, для которой характерны такие основные признаки, как (должны определяться все признаки):

- длительность 30 минут и более, стойкая (быстро нарастает, достигая плато);
- рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно);
- тягостная, приводит к снижению активности пациента, нередко требуется незамедлительное обращение за медицинской помощью;
- не имеет явной связи с приемом антацидов или антисекреторных средств (исчезает менее чем в 20 % случаев);
- не имеет явной связи с дефекацией и отхождением газов;
- не имеет явной связи с изменением положения тела.

Билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения; возможна иррадиация; боль может сопровождаться нарушением ночного сна (дополнительные не обязательные признаки). Важно, что типичная билиарная боль устанавливается при условии исключения органической патологии, тщательного дифференциального диагноза абдоминальной боли [1, 6, 7].

Признаки функционального расстройства желчного пузыря

Наличие типичной билиарной боли при отсутствии камней в желчном пузыре (или его других органических изменений) является необходимым условием диагностики функциональных расстройств желчного пузыря. Дополнительными подтверждающими признаками данного расстройства служат также:

- уменьшение фракции изгнания при скинтиграфии желчного пузыря (< 40 %);
- нормальный уровень печеночных ферментов, прямого билирубина, амилазы и липазы.

Патогенез функциональной билиарной боли

В настоящее время рассматриваются две основные гипотезы, объясняющие причину билиарной боли при нарушении функции желчного пузыря:

повышение внутрипросветного давления из-за морфологических и функциональных препятствий оттоку желчи и висцеральная гиперчувствительность. Основной причиной дисфункции желчного пузыря считается наличие желчи, перенасыщенной холестерином, обусловленное как нерациональным питанием, так и генетической предрасположенностью. На фоне изменения состояния гладкомышечных клеток и реакции на холецистокинин нарушается расслабление шейки желчного пузыря, что препятствует эвакуации содержимого. Развивается функциональная обструкция, которая сопровождается увеличением внутрипросветного давления и развитием билиарной боли. Механизмы формирования висцеральной гиперчувствительности и нарушенной реактивности сфинктеров связывают в том числе с воздействием литогенной желчи, влиянием воспаления низких градаций, снижением чувствительности к холецистокинину. Каждый стимул от висцеральных афферентов проходит по энтеральной нервной системе (ЭНС), принимается в задних рогах спинного мозга и передается по супраспинальным проводящим путям до окончательного болевого восприятия корой головного мозга. Висцеральная гиперчувствительность реализуется в виде гипералгезии (повышенная болевая чувствительность) и аллодинии (появление боли в ответ на раздражители, в норме не вызывающие болевых ощущений) [1, 7, 8].

Помимо генетической предрасположенности важная роль в развитии дискинезии отводится литогенной желчи, обусловленной характером питания. В условиях перенасыщения холестерином обнаруживаются множественные дефекты сократимости желчного пузыря. Так, в исследовании на мышах, которых держали на литогенной диете, через 2 недели определялась незначительная гиперплазия гладкомышечных клеток желчного пузыря, более значительные морфологические изменения в виде гиперплазии эпителия, более выраженной гипертрофии и утолщения собственной пластинки с инфильтрацией воспалительными клетками были выявлены через 4 недели. Через 8 недель от начала исследования были видны значительные морфологические изменения, воспалительная инфильтрация, гипертрофия. К концу лабораторного эксперимента преобладали спонтанная активность и асинхронность сокращений желчного пузыря [9].

Наряду с вышеназванным в литературе обсуждается роль тонких дефектов состава желчи, детерминирующих нарушения чувствительности желчного пузыря к регулирующим гормонам (в частности, к холецистокинину, который в норме вызывает сокращение желчного пузыря и расслабление сфинктера Одди) и развитию его сенсорно-моторной дисфункции. Доказано, что гипернасыщенность желчи может инициировать микровоспаление и нарушения так называемого «мукозального гомеостаза» желчного пузыря, под которым понимается структурно-функциональный комплекс слизистой

оболочки, включающий эпителиоциты, в том числе секреторные и иммунокомпетентные клетки, миоциты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные окончания и сплетения ЭНС. Есть экспериментальные доказательства причастности нескольких молекул, которые могут связывать воспаление с моторикой, наиболее важной из которых является простагландин E2 [10].

Интересны экспериментальные данные об апоптозе клеток Кахаля в условиях гипернасыщенности желчи, которые есть в том числе и в гладкомышечных клетках желчного пузыря и выполняют функцию передачи сигнала [11]. Это может внести дополнительный вклад в нарушение моторики. Важным условием функционирования билиарного тракта является синхронность, координированность не только желчного пузыря, но и сфинктерного аппарата и двенадцатиперстной кишки (ДПК). Эта работа в том числе определяется и функциональной активностью мигрирующего моторного комплекса, индуцируемого мотилином, гормоном-регулятором, секретиремым энтерохромаффинными клетками слизистой оболочки ДПК и тощей кишки.

Признаки функционального расстройства сфинктера Одди билиарного типа

Диагноз функционального расстройства сфинктера Одди билиарного типа в настоящее время правомерен при наличии у пациента в качестве основных признаков, помимо типичной билиарной боли, повышенного уровня печеночных ферментов или расширения общего желчного протока (но не обоих признаков одновременно), а также отсутствия конкрементов или других изменений общего желчного протока. Дополнительными признаками служат нормальный уровень амилазы в крови и моче, измененные показатели манометрии сфинктера Одди и гепатобилиарной скинтиграфии. Предварительная формулировка «функциональная билиарная боль» в алгоритме диагностики дисфункции сфинктера Одди допустима лишь на этапе поиска [1, 7]. Согласно Римским критериям IV пересмотра (2016 г.), к функциональным расстройствам билиарной части сфинктера Одди сейчас отнесены только клинические проявления, возникшие после операции холецистэктомии. Из существовавших прежде трех подтипов дисфункции билиарной части сфинктера Одди оставлен только подтип II, соответствующий повышению уровня печеночных ферментов, или расширению общего желчного протока более 10 мм.

Анатомо-физиологические последствия холецистэктомии

Развитие дискинезии сфинктера Одди у пациентов, перенесших это оперативное вмешательство, вероятно, связано с повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и сфинктер Одди вследствие потери

резервуарной функции желчного пузыря. Есть доказательства, что моторика сфинктера изменяется после холецистэктомии вследствие разрыва холецистосфинктерного рефлекса. Разрыв этого рефлекса приводит к прямому сократительному воздействию холецистокинина на мышечные клетки, вызывая обструкцию сфинктера Одди. Циклический выход желчи в ДПК является результатом взаимодействия всех сокращающихся структур данной области, а между структурами желчевыделения и органами дуоденальной зоны существует тесная рефлекторная и нейрогуморальная взаимосвязь. Кроме того, обсуждается роль изменения ритма поступления желчи в ДПК в отношении развития дуоденогастрального рефлюкса [1, 12, 13].

Патогенез функционального расстройства сфинктера Одди билиарного типа

К факторам, способствующим развитию функциональных расстройств сфинктера Одди, относятся: повышение базального давления сфинктера, которое приводит к нарушению оттока желчи, внутрипротоковой гипертензии и возникновению билиарной боли; незначительное увеличение билиарного давления даже в физиологическом диапазоне в условиях ноцицептивной сенситизации может вызвать усиление ноцицептивной активности и ощущение боли. Следующее патогенетическое звено — это повреждение невралных путей регуляции. Показано, что в течение ближайшего периода после операции расслабляющее действие холецистокинина на сфинктер Одди подавлено. А это означает длительный спазм сфинктера. Немаловажную роль в развитии дискинезии отводят литогенной желчи. В условиях перенасыщения холестерином нарушаются сократимость мышечных волокон и восприятие сигнала от рецептора холецистокинина (особенно при уменьшенном содержании гидрофильных жирных кислот). Кроме того, прохождение кристаллов желчи и микролитов может вызвать повторную травматизацию сфинктеров, длительный рефлекторный спазм и развитие хронического субклинического воспаления, в условиях которого нарушается реакция миоцитов на регуляторные гормоны (холецистокинин, мотилин и др.) [1, 7].

Энкефалинергические рецепторы в системе регуляции работы билиарного тракта

Обобщая вышесказанное, можно говорить о том, что центральным звеном, обеспечивающим формирование и проведение нейрогормональных импульсов, опосредующих влияние центральной нервной системы (ЦНС) на желчный пузырь и сфинктер Одди, является ЭНС (рис. 1).

Энкефалинергическая система участвует в регуляции моторики и функционирования ЭНС. ЭНС служит центральным звеном, обеспечивающим формирование и проведение нейрогормональных

импульсов, опосредующих влияние ЦНС на желчный пузырь и сфинктер Одди. Тесная нейрогуморальная взаимосвязь билиарного тракта и ДПК определяет моторную функцию этой зоны ЖКТ. Множественные факторы (генетические, психо-социальные, иммуновоспалительные, дисметаболические, гормональные, а также нарушения микробиоты и взаимодействия «мозг — кишка») нарушают не только синхронизацию физиологического процесса, но и искажают сенсорную информацию, отправляя эти импульсы в центральные структуры. Таким образом, получается замкнутый круг. В этой системе регуляции работы желчного пузыря и сфинктерного аппарата особое место занимает энкефалинергическая система, рецепторы которой представлены и в ЦНС, и в ганглиях ВНС, ЭНС, и непосредственно в гладкомышечных клетках билиарного тракта.

Фармакология тримебутина (Тримедат®) при функциональной билиарной боли

Лечение пациентов с билиарной болью — непростая задача для врача. Это связано с многообразием и недостаточной изученностью причин, приводящих к нарушениям функции желчного пузыря и сфинктера Одди, наличием в большинстве случаев сопутствующих заболеваний органов пищеварения и частого «перекреста» билиарных расстройств с функциональной диспепсией и/или синдромом раздраженного кишечника, что вызывает необходимость одновременного назначения нескольких лекарственных средств. Учитывая, что в настоящее время главными доказанными факторами в возникновении симптомов функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди являются висцеральная гиперчувствительность и нарушения моторики, патогенетически обосновано лечение пациентов с билиарной болью тримебутином (Тримедат®). Препарат включен в перечень спазмолитических средств в рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации и в Римский консенсус ведения таких пациентов.

Являясь агонистом периферических μ -, k -, δ -рецепторов энкефалинергической системы на гладкомышечных клетках ЖКТ и ЭНС, препарат оказывает комплексное воздействие (рис. 2).

Препарат осуществляет регуляцию моторики ЖКТ за счет спазмолитического механизма (блокирует Na^+ - и Ca^{2+} -каналы гладкомышечных клеток ЖКТ, обеспечивая прямое спазмолитическое действие, опосредованное действие достигается нормализацией моторики ЖКТ и висцеральной чувствительности); уменьшает висцеральную гиперчувствительность за счет нормализации экспрессии «болевых» нейротрансмиттеров ЭНС блокадой проведения чрезмерной ноцицептивной и сенсорной импульсации; оказывает влияние на гуморальную регуляцию моторики ЖКТ, активируя ЭНС, способствует высвобождению

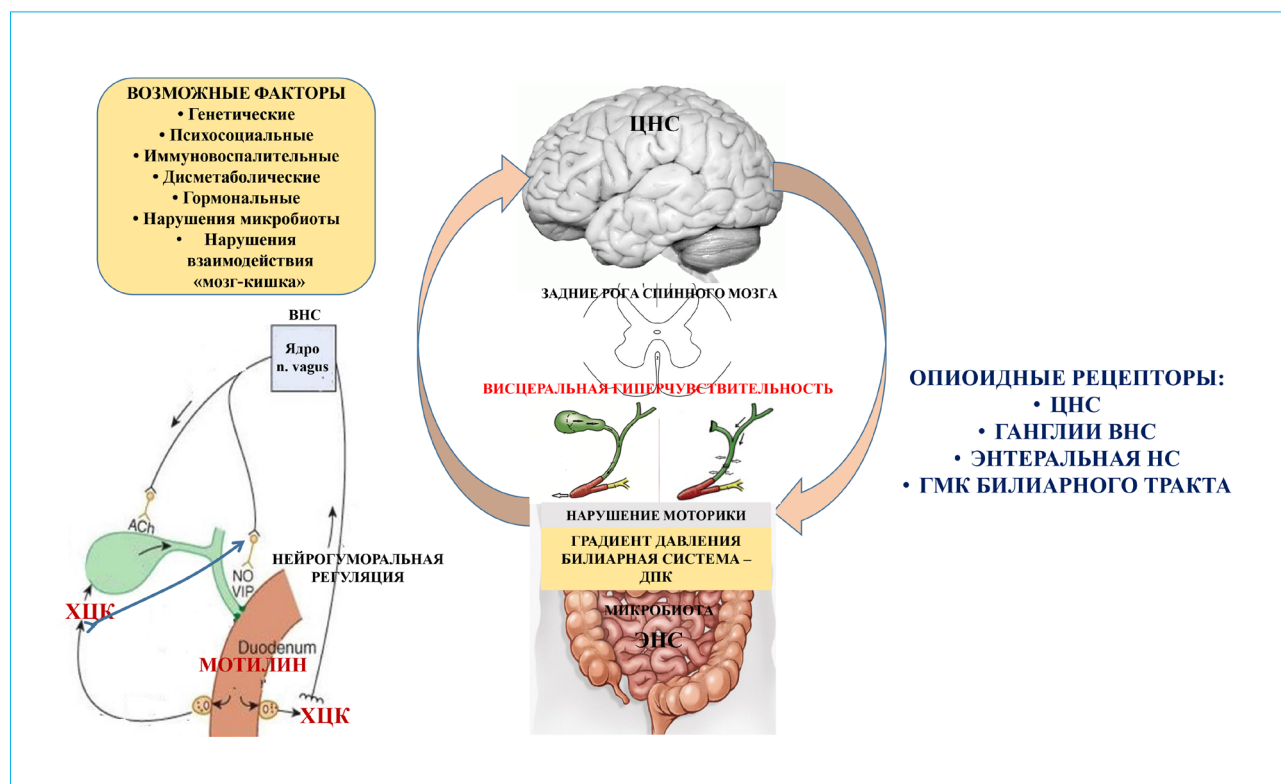


Рисунок 1. Схема многоуровневой регуляции работы желчного пузыря и сфинктерного аппарата: ВНС – вегетативная нервная система; ЦНС – центральная нервная система; ЭНС – энтеральная нервная система; ГМК – гладкомышечные клетки; ДПК – двенадцатиперстная кишка; ХЦК – холецистокинин

Figure 1. Scheme of multi-level regulation of the work of the gallbladder and sphincter apparatus: ВНС – autonomic nervous system; ЦНС – central nervous system; ЭНС – enteric nervous system; ГМК – smooth muscle cells; ДПК – duodenum; ХЦК – cholecystokinin

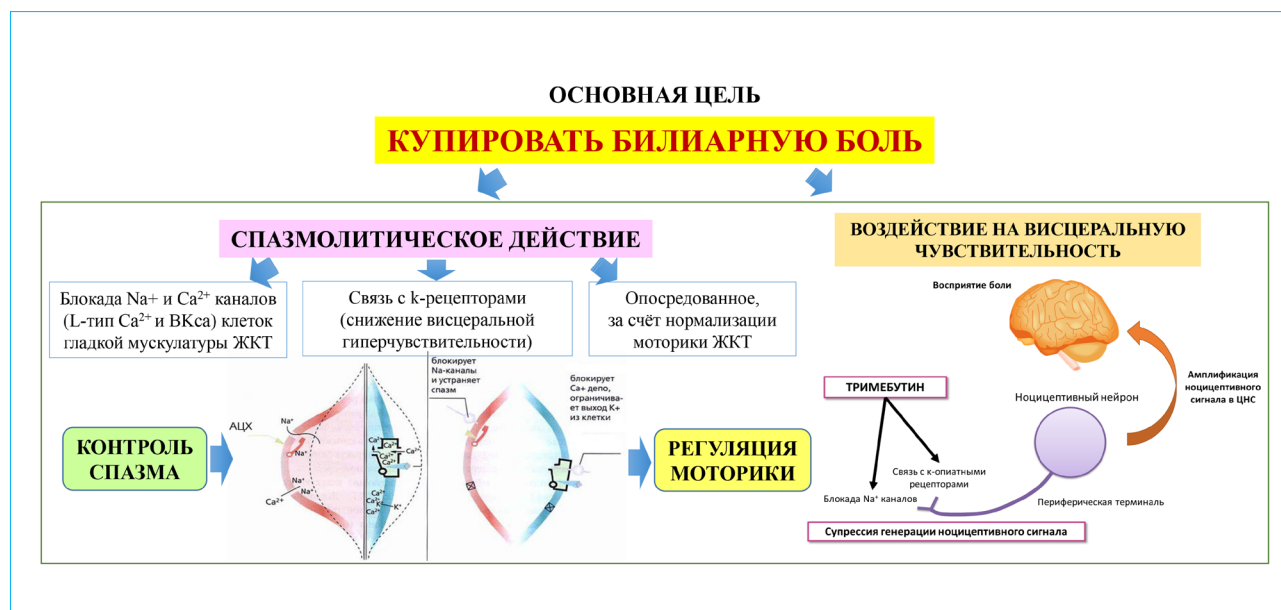


Рисунок 2. Схема фармакологического действия тримебутина (Тримедат®) при функциональной билиарной боли

Figure 2. Scheme of the pharmacological action of trimebutine (Trimedat®) for functional biliary pain

желудочно-кишечных гормонов, обладающих прокинетическим потенциалом (способствуя выделению мотилина, индуцирует третью фазу мигрирующего моторного комплекса) [14–17].

С учетом роли воспаления в патогенезе функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди важно отметить наличие у тримебутина (Тримедат®) противовоспалительной активности. В 2021 г. N. Ogawa et al. показали, что предварительно обработанные тримебутином макрофаги вырабатывают меньше провоспалительных цитокинов в ответ на контакт с эндотоксином. Вторая часть эксперимента продемонстрировала, что введение тримебутина мышам с сепсисом, индуцированным эндотоксином, приводило к повышению выживаемости [18].

Приведенные выше данные позволяют рассматривать тримебутин (Тримедат®) не только в лечении функциональных заболеваний ЖКТ, но и использовать его в комплексной терапии других заболеваний билиарной системы, сопровождающихся наличием воспалительного компонента.

Интересны результаты некоторых исследований, подтверждающих необходимость применения тримебутина (Тримедат®) у пациентов с функциональной билиарной болью. Все они были выполнены с учетом соответствия критериям Римского консенсуса IV пересмотра, основное клиническое проявление — боль — сохранялось в течение не менее трех последних месяцев, а длительность заболевания составляла не менее шести месяцев. Так, отечественное исследование эффективности препарата у 85 пациентов продемонстрировало, что курс лечения в суточной дозе 600 мг приводит к статистически значимой нормализации моторики желчного пузыря и сфинктера Одди независимо от исходного нарушения. Купирование билиарной боли достигнуто у 81,2 % больных с расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди, у 98,8 % пациентов терапевтический эффект тримебутина (Тримедат®) сохранялся в течение последующих трех недель. Кроме того, у пациентов с данными функциональными расстройствами исходно отмечалось снижение уровня мотилина с последующим его достоверным повышением в результате лечения, выявлена корреляция данного эффекта с нормализацией моторной функции желчного пузыря и сфинктера Одди, устранением дуоденогастрального рефлюкса [10].

На базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Сеченовского Университета была осуществлена наблюдательная программа TRIBUNE (Trimedat® for Biliary Functional diseases patients) с целью изучения применения тримебутина (Тримедат®) в рутинной практике врача амбулаторного и стационарного звена у пациентов ($n = 100$; 33 % мужчин, 67 % женщин; средний возраст — $42,2 \pm 13,2$ года) с функциональными расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди. Через 28 дней лечения функциональная билиарная боль была купирована у большинства больных. Кроме того, выявлено достоверное уменьшение выраженности диарейного, диспепсического, констипационного синдромов ($p < 0,0001$). Также было отмечено, что у значительной части пациентов с дисфункцией желчного пузыря увеличивается фракция его опорожнения, что свидетельствует о нормализации оттока желчи, предположительно за счет нормализации давления в ДПК и тонуса билиарных сфинктеров [14].

Доказанная эффективность тримебутина (Тримедат®) в устранении симптомов у пациентов с расстройствами желчного пузыря и сфинктера Одди в комбинации с недавно выявленным у данной молекулы противовоспалительным эффектом делает тримебутин уникальным мультитаргетным препаратом.

Заключение

Функциональные расстройства билиарного тракта, основным проявлением которых служит билиарная боль — достаточно значимая проблема. Высокая частота холецистэктомий, сочетание с другими функциональными расстройствами ЖКТ, в особенности с синдромом раздраженного кишечника, обуславливают необходимость индивидуального подхода к пациентам. Следует придерживаться разработанных и проверенных алгоритмов диагностики. Для купирования функциональной билиарной боли патогенетически обосновано назначение тримебутина в суточной дозе 600 мг в течение 4-недельного курса. В настоящее время бустерная форма позволяет принимать препарат вместо трех раз дважды и достигать нормализации моторики и снижения висцеральной гиперчувствительности.

Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80]
2. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzini E.S. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016–5085(16)00224–9. (Online ahead of print). DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033

3. Rose J., Fields R., Strasberg S. Poor reproducibility of gallbladder ejection fraction by biliary scintigraphy for diagnosis of biliary dyskinesia. *J Am Coll Surg*. 2018;226(2):155–9. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.10.025
4. Осипенко М.Ф., Бут-Гусайм В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;80(5):21–6. [Osipenko M.F., But-Gusaim V.I., Voloshina N.B., Biculatova E.A. "Overlap syndrome" irritable bowel syndrome and functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Baikal Medical Journal*. 2008;80(5):21–6. (In Russ.)].
5. Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C.J.H.M., Drenth J.P.H., de Reuver P.R. Etiologies of long-term postcholecystectomy symptoms: A systematic review. *Gastroenterol Res Pract*. 2019;2019:4278373. DOI: 10.1155/2019/4278373
6. Шульпекова Ю.О., Нечаев В.М., Ивашкин В.Т. Билиарная боль в структуре случаев боли в правом подреберье. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(6):42–52. [Shulpekova Yu.O., Nechaev V.M., Ivashkin V.T. Biliary pain in the structure of episodes of right upper abdominal pain. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(6):42–52. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-6-42-52
7. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1262–79.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
8. Шентулин А.А., Кардашева С.С. Спорные вопросы функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: анализ Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Клиническая медицина*. 2018;96(1):84–7. [Sheptulin A.A., Kardasheva S.S. Controversial issues of gallbladder and sphincter Oddi disorders: Analysis of Rome IV criteria (2016). *Clinical Medicine. Russian Journal*. 2018;96(1):84–7. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-1-84-87
9. Lavoie B., Nausch B., Zane E.A., Leonard M.R., Balembo O.B., Bartoo A.C., et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(7):e313–24. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01935.x
10. Свистунов А.А., Буторова Л.И., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Токмулина Г.М., Ардатская М.Д. Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):59–69. [Svistunov A.A., Butorova L.I., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Tokmulina G.M., Ardatkaya M.D. The biliary pain syndrome in the context of Rome IV criteria: The rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(2):59–69. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20187259
11. Huang Z.-P., Qiu H., Yu B.-P. Distribution changes of interstitial cells of Cajal during cholesterol gallstone formation in guinea pigs fed a high cholesterol diet. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(3):1653–9.
12. McCabe 4th M.E., Dilly C.K. New causes for the old problem of bile reflux gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(9):1389–92. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034
13. Yi S.-Q., Ohta T., Tsuchida A., Terayama H., Naito M., Li J., et al. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World J Gastroenterol*. 2007;13(14):2066–71. DOI: 10.3748/wjg.v13.i14.2066
14. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., Попова И.Р., Шульпекова Ю.О. Тримебутина малеат в лечении функциональных билиарных расстройств: результаты наблюдательного исследования TRIBUNE. *Медицинский совет*. 2018;21:117–25. [Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S., Popova I.R., Shulpekova Yu.O. Trimebutine maleate in the treatment of functional biliary disorders: TRIBUNE study results. *Meditsinsky Sovet*. 2018;21:117–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-117-125
15. Тропская Н.С., Попова Т.С. Механизм действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2008;1(4):1–4. [Tropskaya N.S., Popova T.S. Mechanism of trimebutine affect in the functional gastrointestinal disorders. *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. Russkoe izdanie*. 2008;1(4):1–4. (In Russ.)].
16. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: From a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans. *Neuroscience Letters*. 2004;361(1–3):192–5. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.12.004
17. Vitton V., Ezzedine S., Gonzalez J.-M., Gasmi M., Grimaud J.-C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of Oddi dysfunction: Can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol*. 2012;18(14):1610–5. DOI: 10.3748/wjg.v18.i14.1610
18. Ogawa N., Nakajima S., Tamada K., Yokoue N., Tachibana H., Okazawa M., et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2021;711:109029. DOI: 10.1016/j.abb.2021.109029

Сведения об авторах

Бувеева Елена Леонидовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Information about the authors

Elena L. Bueverova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Джахая Натия Леонтьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: dzhakhaya_n_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Седова Алла Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: sedova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

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

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

Natiya L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: dzhakhaya_n_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Alla V. Sedova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: sedova_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

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

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

Поступила: 01.09.2023 Принята: 30.10.2023 Опубликовано: 29.02.2024
Submitted: 01.09.2023 Accepted: 30.10.2023 Published: 29.02.2024



Pathogenesis of Functional Biliary Pain and Pharmacology of Trimebutin

Elena L. Bueverova*, Oxana Yu. Zolnikova, Natiya L. Dzhakhaya,
Alla V. Sedova, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to provide data on the pathogenesis of functional biliary pain and provide rationale for the use of trimebutine for this indication.

Key points. Biliary pain is one of the most frequent reasons for patients to see a doctor. The diagnosis of functional disorder of the gallbladder and Oddi's sphincter is legitimate only after the exclusion of organic causes from both the gastrointestinal tract and other organs and systems. The initial appeal to surgeons with a complaint of pain in the epigastrium or right hypochondrium may lead to unjustified surgical intervention that does not bring relief to the patient's suffering. The consequences of cholecystectomy also have an anatomical and physiological justification for the occurrence or preservation of biliary pain. Currently, two main hypotheses are being considered to explain its cause: increased intraluminal pressure due to morphological and functional obstacles to bile outflow and visceral hypersensitivity. In the multilevel system of regulation of the gallbladder and sphincter apparatus, the opioid system occupies a special place. The agonist of peripheral receptors of the enkephalinergic system, trimebutine, in clinical studies led to the relief of biliary pain in more than 80 % of patients with functional biliary disorders, while a significant decrease in the severity of diarrhea, dyspeptic, and constipation syndromes was revealed.

Conclusion. The prescription of the peripheral receptor agonist of the enkephalinergic system, trimebutine, is pathogenetically justified for functional biliary pain.

Keywords: functional disorders, biliary pain, pathogenesis, trimebutine

Conflict of interests: publication was prepared with the support of JSC "Valenta Pharm".

For citation: Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Ivashkin V.T. Pathogenesis of Functional Biliary Pain and Pharmacology of Trimebutin. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14>

Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина

Е.Л. Буеверова*, О.Ю. Зольникова, Н.Л. Джахая, А.В. Седова, В.Т. Ивашкин

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

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

Цель: представить данные о патогенезе функциональной билиарной боли и дать обоснование применения тримебутина по данному показанию.

Основные положения. Билиарная боль служит одним из самых частых поводов обращения пациентов к врачу. Диагноз функционального расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди правомерен только после исключения органических причин со стороны как желудочно-кишечного тракта, так и других органов и систем. Первичное обращение к хирургам с жалобой на боль в эпигастрии или правом подреберье может привести к необоснованному хирургическому вмешательству, не приносящему облегчения страданиям пациента. Последствия холецистэктомии также создают анатомо-физиологическое обоснование возникновения или сохранения билиарной боли. В настоящее время рассматриваются две основные гипотезы, объясняющие ее причину: повышение внутрипросветного давления из-за морфологических и функциональных препятствий оттоку желчи и висцеральная гиперчувствительность. В многоуровневой системе регуляции работы желчного пузыря и сфинктерного аппарата особое место занимает энкефалинергическая система. Агонист периферических рецепторов энкефалинергической системы тримебутин в клинических исследованиях приводил к купированию билиарной боли более чем у 80 % пациентов с функциональными билиарными расстройствами; одновременно выявлено достоверное уменьшение выраженности диарейного, диспепсического, констипационного синдромов.

Заключение. Назначение агониста периферических рецепторов энкефалинергической системы тримебутина патогенетически обосновано при функциональной билиарной боли.

Ключевые слова: функциональные расстройства, билиарная боль, патогенез, тримебутин

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке АО «Валента Фарм».

Для цитирования: Бугверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Джахан Н.Л., Седова А.В., Ивашкин В.Т. Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):7–14. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14>

The relevance of the problem of biliary pain

Biliary pain is one of the most pressing issues in modern clinical practice. The prevalence of biliary disorders, according to most authors, ranges from 12 to 15 % [1–3], and the number of patients tends to increase with age. In conjunction with other functional disorders of the gastrointestinal tract, functional biliary disorders adversely affect the quality of life for patients. Currently, there is a significant variation in the data from various researchers, apparently due to the use of different criteria and diagnostic methods, as well as the heterogeneity of statistically processed groups. For instance, domestic researchers have reported the highest occurrence of functional biliary disorders crossover with irritable bowel syndrome — at 49 % [4].

There is no secret that biliary pain prompts patients to seek surgical consultation, undergo risky instrumental investigations, and sometimes receive unjustified surgical interventions. Surgery, especially in the absence of organic causes, does not always provide complete relief from suffering for the patient. For instance, out of 700,000 cholecystectomies performed annually in the United States, 280,000 patients continue to experience complaints, with functional disorders due to the sphincter of Oddi (SO) occupying the largest niche at 3–40 % [5]. These data are comparable to an approximate estimate for Russia: considering the average frequency of cholecystectomies performed at a rate of 1 per 500–700 people annually, the incidence of SO dysfunction can approximately be around 7–10 per 100,000 population per year [6]. Thus, SO dysfunction can be considered as one of the main causes of biliary pain in patients who have undergone gallbladder removal.

Functional biliary tract disorder

Functional biliary tract disorder is a complex of clinical symptoms that develops as a result of motor-tonic dysfunction of the gallbladder, bile ducts, and sphincters [1]. According to the Rome IV diagnostic criteria, the following variants of functional disorders are identified [7]:

- E1. Biliary pain;
- E1a. Functional gallbladder disorder;
- E1b. Functional sphincter of Oddi disorder of the biliary type;
- E2. Functional sphincter of Oddi disorder of the pancreatic type.

In this classification, biliary pain is isolated (E1) and can be used as a preliminary diagnosis. Within the scope of this literature review, we will examine functional disorders, the primary criteria for which is biliary pain: E1a and E1b.

Signs of biliary pain

It is known that the primary and obligatory manifestation of gallbladder dyskinesia and biliary tract disorders is the occurrence of biliary pain attacks which are localized in the epigastric region or right hypochondrium. These attacks are characterized by the following key features (all of which should be present):

- duration of 30 minutes or more, persistent (rapidly escalating to a plateau);
- it recurs at different intervals (not daily);
- severe, leads to a reduction in the patient's activity; immediate medical attention is often required;
- it is not clearly associated with the intake of antacids or antisecretory agents (disappears in less than 20 % of cases);
- it is not clearly associated with defecation and gas passing;
- it is not clearly associated with the change in body position.

Biliary pain is often accompanied by nausea and vomiting, which provides no relief; irradiation is possible; the pain may be associated with disturbances in sleep patterns (additional non-obligatory signs). Importantly, the diagnosis of typical biliary pain is established under the condition of excluding organic pathology, through careful differential diagnosis of abdominal pain [1, 6, 7].

The signs of functional gallbladder disorder

The presence of typical biliary pain in the absence of gallstones in the gallbladder (or its other organic changes) is a necessary condition for diagnosis of functional gallbladder disorders. Additional confirming signs of this disorder include:

- the reduction in ejection fraction during gallbladder scintigraphy (< 40 %);
- the normal level of liver enzymes, direct bilirubin, amylase, and lipase.

The pathogenesis of functional biliary pain

Currently, two main hypotheses are being considered to explain the cause of biliary pain in gallbladder dysfunction: an increase of intraluminal

pressure due to morphological and functional obstacles to bile outflow, and a visceral hypersensitivity. The primary cause of gallbladder dysfunction is considered to be the presence of the bile oversaturated with cholesterol, due to both irrational nutrition and genetic predisposition. Changes in the state of smooth muscle cells (SMC) and the response to cholecystokinin (CCK) interfere with the relaxation of the gallbladder's neck, hindering the evacuation of its contents. Functional obstruction develops, accompanied by an increase in intraluminal pressure and the onset of biliary pain. The mechanisms of visceral hypersensitivity development and impaired sphincter reactivity are associated, in part, with the effects of lithogenic bile, the influence of low-grade inflammation, and a decrease in sensitivity to CCK. Each stimulus from visceral afferents passes through the enteric nervous system (ENS), is received in the dorsal horns of the spinal cord and is transmitted via supraspinal pathways to the final pain perception in the cerebral cortex. Visceral hypersensitivity manifests as hyperalgesia (increased pain sensitivity) and allodynia (the occurrence of pain in response to stimuli that normally do not cause pain) [1, 7, 8].

In addition to genetic predisposition, an important role in the development of dyskinesia is attributed to lithogenic bile, influenced by dietary habits. In conditions of cholesterol oversaturation, multiple defects in the contractility of the gallbladder are observed. Thus, in a study involving mice on a lithogenic diet, minor hyperplasia of gallbladder's SMC was identified after 2 weeks, more significant morphological changes such as epithelial hyperplasia, pronounced hypertrophy, and thickening of the muscular layer with inflammatory cell infiltration were observed after 4 weeks. After 8 weeks from the start of the study, significant morphological changes, inflammatory infiltration and hypertrophy were noticeable. By the end of the laboratory experiment, spontaneous activity, and asynchrony of gallbladder contractions were predominant [9].

In addition to the above, the literature discusses the role of subtle defects in the bile composition, determining disturbances in the sensitivity of the gallbladder to regulatory hormones (especially to CCK, which normally induces gallbladder contraction and SO relaxation) and the development of its sensory-motor dysfunction. It has been proven that bile oversaturation can initiate microinflammation and disruptions in the so-called 'mucosal homeostasis' of gallbladder. This concept encompasses the structural-functional complex of the mucous membrane, including epithelial cells, including secretory and immune-competent cells, myocytes, blood and lymphatic vessels, nerve

endings, and ENS plexuses. There are experimental pieces of evidence implicating several molecules that can link inflammation with motility, with prostaglandin E2 being the most crucial among them [10].

Experimental data on apoptosis of Cajal cells in conditions of bile oversaturation are conspicuous. These cells, present in the gallbladder's SMC, also play a signaling role [11]. This may contribute to an additional disruption in motility. An essential condition for the functioning of the biliary tract is the synchrony and coordination not only of the gallbladder but also of the sphincter apparatus and the duodenum. This coordination is influenced, among other factors, by the functional activity of the migrating motor complex, induced by motilin, a regulatory hormone secreted by enterochromaffin cells of the mucous membrane duodenum and jejunum.

The signs of functional biliary type sphincter of Oddi disorder

The diagnosis of functional biliary type SO disorder is currently justified when the patient presents, as main criteria in addition to typical biliary pain, an elevated level of liver enzymes or dilation of the common bile duct (but not both simultaneously), as well as the absence of stones or other changes in the common bile duct. Additional signs include a normal level of amylase in blood and urine, altered findings in SO manometry and hepatobiliary scintigraphy. The preliminary term 'functional biliary pain' in the algorithm for diagnosing SO dysfunction is acceptable only during the search phase [1, 7]. According to the Rome IV criteria of 2016, the only clinical manifestations which arise after cholecystectomy are now classified as functional disorders of the biliary part of SO. Of the three existing subtypes of SO's biliary part dysfunction that existed previously, only subtype II has been retained, corresponding to an increase in liver enzyme levels or dilation of the common bile duct by more than 10 mm.

Anatomical and physiological consequences of cholecystectomy

The development of SO dysfunction in patients who have undergone this surgical procedure is likely associated with an increase in the volumetric load on the common bile duct (bile deposition) and the SO due to the loss of the reservoir function of the gallbladder. There is evidence that sphincter motility changes after cholecystectomy due to the disruption of the cholecysto-sphincteric reflex. The disruption of this reflex leads to a direct contractile effect of CCK on muscle cells, causing SO obstruction. The cyclic flow of bile

into duodenum is a result of the interaction of all contracting structures in this area, and there is a close reflex and neurohumoral connection between bile-excreting structures and organs in the duodenal zone. Additionally, the role of changes in the rhythm of bile flow into the duodenum is being discussed in relation to the development of duodenogastric reflux [1, 12, 13].

The pathogenesis of functional biliary type sphincter of Oddi disorder

Factors contributing to the development of functional SO disorders include an increase in baseline pressure in the sphincter, leading to impaired bile outflow, intraductal hypertension, and the onset of biliary pain. Even a slight increase in biliary pressure within the physiological range, under conditions of nociceptive sensitization, can enhance nociceptive activity and the perception of pain. The next pathogenetic link is damage to neural regulatory pathways. It has been shown that the relaxing effect of CCK on the SO is suppressed during the immediate postoperative period. This implies a prolonged SO spasm. An important role in the development of dyskinesia is attributed to lithogenic bile. In conditions of cholesterol oversaturation, the contractility of muscle fibers and the perception of signals from the CCK receptor are disrupted (especially with reduced content of hydrophilic fatty acids). Additionally, the passage of bile crystals and microliths can cause repeated trauma to the sphincters, leading to prolonged reflex spasm and the development of chronic subclinical inflammation, under which the response of myocytes to regulatory hormones (CCK, motilin, etc.) is impaired [1, 7].

Enkephalinergic receptors in the regulation system of the biliary tract

Summarizing the above, it can be stated that the ENS is the central element responsible for the formation and transmission of neurohormonal impulses mediating the influence of the central nervous system (CNS) on the gallbladder and SO (Fig. 1). The enkephalinergic system plays a role in regulating the motility and functioning of the ENS.

The ENS serves as a central element ensuring the formation and transmission of neurohormonal impulses mediating the influence of the CNS on the gallbladder and SO. The close neurohumoral interaction between the biliary tract and duodenum determines the motor function of this gastrointestinal tract zone. Multiple factors (genetic, psychosocial, immune-inflammatory, dysmetabolic, hormonal, as well as disruptions in microbiota and “brain – gut” interactions) not only disturb

the synchronization of the physiological process, but also distort sensory information, sending these impulses to central structures. Thus, it turns out to be a vicious circle. In this regulatory system of the gallbladder and sphincter apparatus, the enkephalinergic system holds a special place, with its receptors present in both the CNS and the ganglia of the ANS, ENS, and directly in the SMC of the biliary tract.

Pharmacology of trimebutine (Trimebat®) in functional biliary pain

Treating patients with biliary pain is a challenging task for a physician. This is due to the diversity and insufficient understanding of the causes leading to disturbances in the function of the gallbladder and SO, the presence of associated digestive organ diseases in most cases, and the frequent overlap of biliary disorders with functional dyspepsia and/or irritable bowel syndrome, necessitating the simultaneous prescription of multiple medications. Considering that the current proven factors in the onset of symptoms of functional disorders of the gallbladder and SO are visceral hypersensitivity and motor disturbances, the use of trimebutine (Trimebat®) for treating patients with biliary pain is pathogenetically justified. The drug is included in the list of antispasmodic agents in the recommendations of the Russian Gastroenterological Association and in the Rome Consensus for managing such patients.

Being an agonist of peripheral μ -, κ -, δ -receptors of the enkephalinergic system in the SMC of the gastrointestinal tract and ENS, the drug exerts a comprehensive effect (Fig. 2).

The drug regulates gastrointestinal motility due to an antispasmodic mechanism (blocks the Na^+ and Ca^{2+} channels of the gastrointestinal tract's SMC, providing a direct spasmolytic effect mediated by normalization of gastrointestinal tract motility and visceral sensitivity). It reduces visceral hypersensitivity by normalizing the expression of ‘painful’ neurotransmitters in the ENS and blocking the conduction of excessive nociceptive and sensory impulses. Trimebutine also influences the humoral regulation of gastrointestinal tract motility by activating the ENS, promoting the release of gastrointestinal hormones with prokinetic potential (stimulating motilin release, inducing the third phase of the migrating motor complex) [14–17].

Considering the role of inflammation in the pathogenesis of functional disorders of the gallbladder and SO, it is important to note the anti-inflammatory activity of trimebutine (Trimebat®). In 2021, N. Ogawa et al. demonstrated that macrophages pre-treated with trimebutine produced

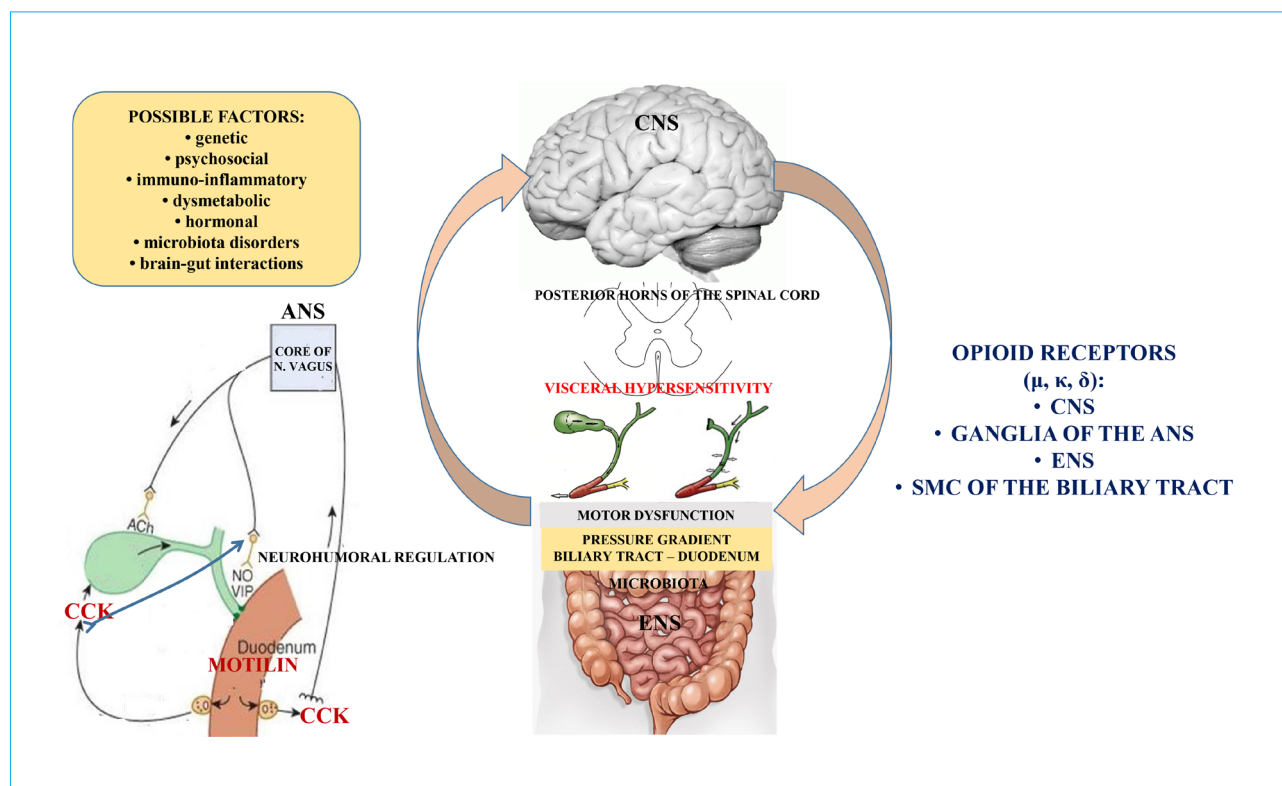


Figure 1. Scheme of multi-level regulation of the work of the gallbladder and sphincter apparatus: ANS – autonomic nervous system; CNS – central nervous system; ENS – enteric nervous system; SMC – smooth muscle cells; CCK – cholecystokinin

Рисунок 1. Схема многоуровневой регуляции работы желчного пузыря и сфинктерного аппарата: ANS – вегетативная нервная система; CNS – центральная нервная система; ENS – энтеральная нервная система; SMC – гладкомышечные клетки; CCK – холецистокинин

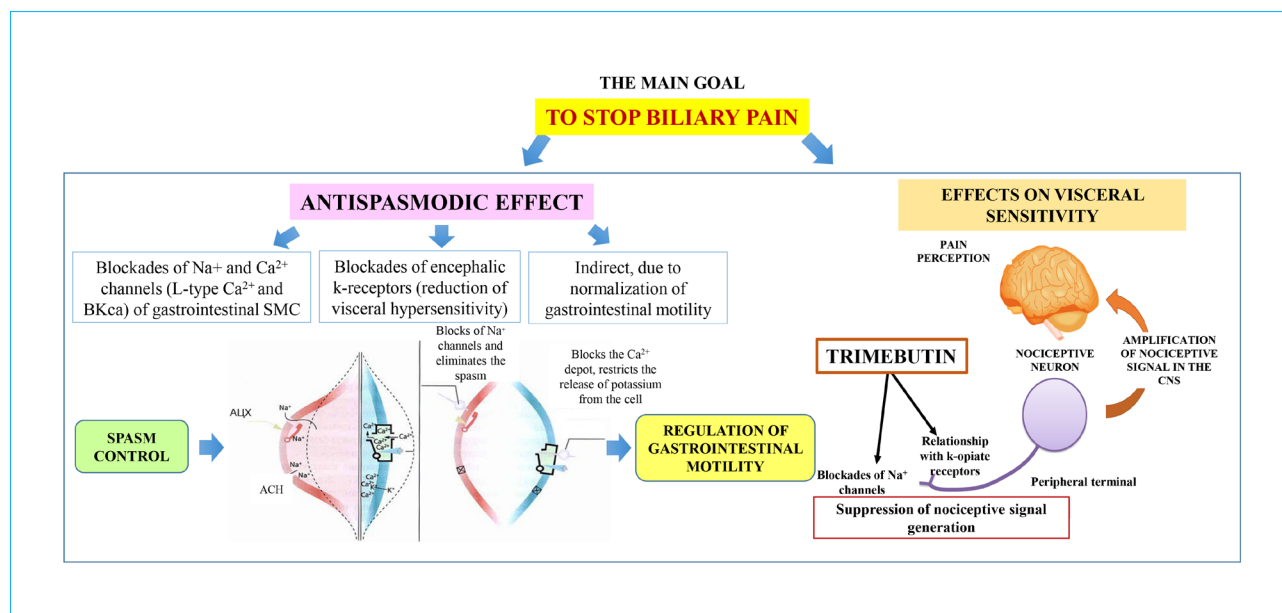


Figure 2. Scheme of the pharmacological action of trimebutine (Trimebat®) for functional biliary pain

Рисунок 2. Схема фармакологического действия тримебутина (Тримедат®) при функциональной билиарной боли

fewer proinflammatory cytokines in response to endotoxin contact. The second part of the experiment demonstrated that administration of trimebutine to mice with endotoxin-induced sepsis led to increased survival rates [18].

The data presented above allows us to consider trimebutine (Trimedat®) not only in the treatment of functional gastrointestinal tract disorders, but also in the comprehensive therapy of other biliary system diseases associated with the presence of an inflammatory component.

The results of some studies confirming the need for the use of trimebutine (Trimedat®) in patients with functional biliary pain are of interest. All these studies were conducted in accordance with the Rome IV criteria, and the main clinical manifestation, pain, persisted for at least the last three months, with a duration of the condition being at least six months. Thus, a domestic study on the efficacy of the medication in 85 patients had demonstrated that a treatment course at a daily dose of 600 mg led to a statistically significant normalization of the motility of the gallbladder and SO, regardless of the initial disorder. Resolution of biliary pain was achieved in 81.2 % of patients with gallbladder and SO disorders and in 98.8 % of patients, the therapeutic effect of trimebutine (Trimedat®) persisted for the subsequent three weeks. Moreover, patients with these functional disorders initially showed a decrease in motilin levels, followed by its significant increase as a result of treatment. A correlation was found between this effect and the normalization of the motor function in the gallbladder and SO, as well as the elimination of duodenogastric reflux [10].

At the Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of Sechenov University, an observational program named TRIBUNE (Trimedat® for Biliary Functional diseases patients) was implemented to

study the use of trimebutine (Trimedat®) in the routine practice of outpatient and inpatient care for patients ($n = 100$; 33 % men and 67 % women, average age — 42.2 ± 13.2 years) with functional disorders of the gallbladder and SO. After 28 days of treatment, functional biliary pain was alleviated in the majority of patients. Additionally, a significant reduction in the severity of diarrhea, dyspeptic, and constipation syndromes was observed ($p < 0.0001$). It was also noted that a substantial number of patients with gallbladder dysfunction experienced an increase in the fraction of its emptying, indicating the normalization of bile outflow, presumably due to the normalization of pressure in the duodenum and the tone of the biliary sphincters [14].

The proven efficacy of trimebutine (Trimedat®) in eliminating symptoms in patients with gallbladder and SO disorders in combination with the new anti-inflammatory effect of the molecule makes trimebutine a unique multi-target medication agent.

Conclusion

Functional disorders of the biliary tract, with biliary pain as their main manifestation, pose a significant problem. The high frequency of cholecystectomies, combined with other functional gastrointestinal tract disorders, especially with irritable bowel syndrome, necessitates an individualized approach to patients. It is important to adhere to developed and validated diagnostic algorithms. To alleviate functional biliary pain, the prescription of trimebutine at a daily dose of 600 mg for a 4-week course is pathogenetically justified. Currently, the booster form allows the medication to be taken twice a day instead of three times, achieving normalization of motility and reduction of visceral hypersensitivity.

References / Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шулпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya E.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al. Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80]
2. Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazzari E.S. Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016–5085(16)00224-9. (Online ahead of print). DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
3. Rose J., Fields R., Strasberg S. Poor reproducibility of gallbladder ejection fraction by biliary scintigraphy for diagnosis of biliary dyskinesia. *J Am Coll Surg*. 2018;226(2):155–9. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.10.025
4. Осипенко М.Ф., Бут-Гусаим В.И., Волошина Н.Б., Бикбулатова Е.А. Синдром «перекреста»: синдром раздраженного кишечника и функциональные расстройства билиарного тракта. *Сибирский медицинский журнал*. 2008;80(5):21–6. [Osipenko M.F., But-Gusaim V.I., Voloshina N.B., Bicbulatova E.A. “Overlap syndrome” irritable bowel syndrome and functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Baikal Medical Journal*. 2008;80(5):21–6. (In Russ.).]
5. Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C.J.H.M., Drenth J.P.H., de Reu-

- ver P.R. Etiologies of long-term postcholecystectomy symptoms: A systematic review. *Gastroenterol Res Pract.* 2019;2019:4278373. DOI: 10.1155/2019/4278373
6. Шульпекова Ю.О., Нечаев В.М., Ивашкин В.Т. Билиарная боль в структуре случаев боли в правом под-реберье. *Вопросы детской диетологии.* 2020;18(6):42–52. [Shulpekova Yu.O., Nechaev V.M., Ivashkin V.T. Biliary pain in the structure of episodes of right upper abdominal pain. *Pediatric Nutrition.* 2020;18(6):42–52. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-6-42-52
 7. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features, and Rome IV. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1262–79.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032
 8. Шептулин А.А., Кардашева С.С. Спорные вопросы функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: анализ Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). *Клиническая медицина.* 2018;96(1):84–7. [Sheptulin A.A., Kardasheva S.S. Controversial issues of gallbladder and sphincter Oddi disorders: Analysis of Rome IV criteria (2016). *Clinical Medicine. Russian Journal.* 2018;96(1):84–7. (In Russ.)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2018-96-1-84-87
 9. Lavoie B., Nausch B., Zane E.A., Leonard M.R., Balem-ba O.B., Bartoo A.C., et al. Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(7):e313–24. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01935.x
 10. Свистунов А.А., Буторова Л.И., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Токмулина Г.М., Ардатская М.Д. Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике. *Доказательная гастроэнтерология.* 2018;7(2):59–69. [Svistunov A.A., Butorova L.I., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Tokmulina G.M., Ardatkaya M.D. The biliary pain syndrome in the context of Rome IV criteria: The rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology.* 2018;7(2):59–69. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20187259
 11. Huang Z.-P., Qiu H., Yu B.-P. Distribution changes of interstitial cells of Cajal during cholesterol gallstone formation in guinea pigs fed a high cholesterol diet. *Int J Clin Exp Pathol.* 2018;11(3):1653–9.
 12. McCabe 4th M.E., Dilly C.K. New causes for the old problem of bile reflux gastritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(9):1389–92. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.02.034
 13. Yi S.-Q., Ohta T., Tsuchida A., Terayama H., Naito M., Li J., et al. Surgical anatomy of innervation of the gallbladder in humans and *Suncus murinus* with special reference to morphological understanding of gallstone formation after gastrectomy. *World J Gastroenterol.* 2007;13(14):2066–71. DOI: 10.3748/wjg.v13.i14.2066
 14. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., Попова И.Р., Шульпекова Ю.О. Тримебутина малеат в лечении функциональных билиарных расстройств: результаты наблюдательного исследования TRIBUNE. *Медицинский совет.* 2018;21:117–25. [Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S., Popova I.R., Shulpekova Yu.O. Trimebutine maleate in the treatment of functional biliary disorders: TRIBUNE study results. *Meditsinsky Sovet.* 2018;21:117–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-117-125
 15. Тропская Н.С., Попова Т.С. Механизм действия тримебутина в коррекции функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание.* 2008;1(4):1–4. [Tropskaya N.S., Popova T.S. Mechanism of trimebutine affect in the functional gastrointestinal disorders. *Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. Russkoe izdanie.* 2008;1(4):1–4. (In Russ.)].
 16. Holzer P. Opioids and opioid receptors in the enteric nervous system: From a problem in opioid analgesia to a possible new prokinetic therapy in humans. *Neuroscience Letters.* 2004;361(1–3):192–5. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.12.004
 17. Vitton V., Ezzedine S., Gonzalez J.-M., Gasmi M., Grimaud J.-C., Barthet M. Medical treatment for sphincter of Oddi dysfunction: Can it replace endoscopic sphincterotomy? *World J Gastroenterol.* 2012;18(14):1610–5. DOI: 10.3748/wjg.v18.i14.1610
 18. Ogawa N., Nakajima S., Tamada K., Yokoue N., Tachibana H., Okazawa M., et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys.* 2021;711:109029. DOI: 10.1016/j.abb.2021.109029

Information about the authors

Elena L. Bueverova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Oxana Yu. Zolnikova — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

Сведения об авторах

Бувверова Елена Леонидовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0700-9775>

Зольникова Оксана Юрьевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: zolnikova_o_yu@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6701-789X>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Natiya L. Dzhakhaya — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: dzhakhaya_n_l@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Alla V. Sedova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: sedova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

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

Джахая Наталия Леонтьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: dzhakhaya_n_l@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5081-3390>

Седова Алла Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: sedova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1644-264X>

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

Submitted: 01.09.2023 Accepted: 30.10.2023 Published: 29.02.2024
Поступила: 01.09.2023 Принята: 30.10.2023 Опубликовано: 29.02.2024



Диагностика цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Е.Д. Федоров^{1,2}, А.В. Шидий-Закруа^{1,2*}, Л.М. Михалева^{1,3}, К.С. Масленкина^{2,3},
А.А. Линденберг^{1,2}, Д.Е. Селезнев^{1,4}, В.О. Кайбышева^{1,2}, Т.А. Партенадзе¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁴ Клиника «К+31», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: усовершенствовать диагностику разновидностей цилиндроклеточной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода с применением мультидисциплинарного подхода и оптимизировать алгоритм лечения пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. В ретро- и проспективное исследование включен 131 пациент в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст — $55,8 \pm 16,7$ года) с подтвержденным диагнозом ГЭРБ и развитием цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистального отдела пищевода. На догоспитальном этапе оценены жалобы пациентов, произведен сбор анамнеза. На первом этапе диагностической программы всем пациентам выполнен детальный осмотр пищевода при эзофагогастродуоденоскопии в белом свете с высоким разрешением с оценкой участков слизистой оболочки пищевода с признаками метаплазии, определением ее распространенности. С целью выявления признаков дисплазии использованы уточняющие эндоскопические методики: в узкоспектральном режиме оценена структура ямочного и микрососудистого рисунка с применением классификационной системы BING. При обнаружении нерегулярного типа структуры метаплазированного эпителия в процессе оценки по системе BING намечены участки, настораживающие в отношении наличия дисплазии, с последующей прицельной щипцовой биопсией из них. Следующим этапом произведено окрашивание метаплазированного сегмента 1,5 %-ным раствором уксусной кислоты — ацетобеление. Для оценки окрашенных участков слизистой оболочки с метаплазией применена классификационная система PREDICT. Из измененных участков, наиболее быстро утративших окраску, выполнена прицельная щипцовая биопсия. Завершающим этапом диагностической программы у всех пациентов стала щипцовая биопсия слизистой оболочки метаплазированного сегмента по Сиэтлскому протоколу, требующему увеличения числа фрагментов по мере удлинения сегмента метаплазии при выполнении биопсии «вслепую». Полученный при биопсии материал окрашен гематоксилином и эозином, проведена ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим по стандартной методике.

Результаты. При эндоскопическом осмотре в белом свете и оценке протяженности цилиндроклеточной метаплазии ультракороткий сегмент (менее 1 см) выявлен у 26/131 (19,9 %) пациентов; короткий сегмент (от 1 до 3 см) — у 47/131 (35,9 %); длинный сегмент (более 3 см) — у 58/131 (44,3 %) пациентов. Среди применяемых диагностических методик наибольшей точностью, чувствительностью и специфичностью обладали классификации BING и PREDICT (точность — 88,9 и 95,3 %, чувствительность — 90,5 и 91,3 %, специфичность — 86,7 и 100 % соответственно), что существенно превосходит аналогичные показатели Сиэтлского протокола. Использование классификаций BING и PREDICT обеспечило маркировку компрометированных участков, позволяя прицельно выполнять забор материала для гистологического исследования.

Выводы. Настоящее исследование продемонстрировало наибольшую чувствительность, специфичность и точность классификации PREDICT и BING в диагностике цилиндроклеточной метаплазии с признаками дисплазии у пациентов с осложненным течением ГЭРБ, возможность ограничить количество биоптатов, тем самым снижая травматизацию слизистой оболочки пищевода и риск развития искусственных нежелательных последствий.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, цилиндроклеточная метаплазия, дисплазия, PREDICT, BING, пищевод Баррета, ультракороткий сегмент, короткий сегмент, длинный сегмент
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Федоров Е.Д., Шидий-Закруа А.В., Михалева Л.М., Масленкина К.С., Линденберг А.А., Селезнев Д.Е., Кайбышева В.О., Партенадзе Т.А. Диагностика цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-15-30>

Diagnosis of Columnar Metaplasia of the Esophageal Mucosa in Patients with Complicated Gastroesophageal Reflux Disease

Evgeny D. Fedorov^{1,2}, Albina V. Shidii-Zakrua^{1,2*}, Liudmila M. Mikhaleva^{1,3}, Ksenia S. Maslenkina^{2,3}, Aleksandr A. Lindenberg^{1,2}, Denis E. Seleznev^{1,4}, Valeria O. Kaybysheva^{1,2}, Tamuna A. Partenadze¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

³ Avtsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴ Clinic "K+31", Moscow, Russian Federation

Aim: to improve methods of diagnostics of esophageal mucosal forms of metaplasia and dysplasia in patients with complicated forms of gastroesophageal reflux disease (GERD) using multidisciplinary approach.

Material and methods. Overall, 131 patients aged 18 to 84 years (mean age — 55.8 ± 16.7 years) with confirmed diagnosis of GERD complicated by development of metaplasia of mucosa of distal esophagus were included in retro- and prospective study. At the prehospital stage the patients' complaints were estimated, anamnesis was taken. At the first stage of the diagnostic program all patients underwent detailed esophagogastroduodenoscopy in high resolution with white light. The region of esophageal mucosa with signs of metaplasia and determination of its prevalence was examined and evaluated with special attention. Ultrashort segment was revealed in 26 patients, short segment — in 47 patients, long segment of mucosal metaplasia was revealed in 58 patients. Then to reveal the signs of dysplasia we used specifying endoscopic methods: the structure of pitted and microvascular pattern was estimated in narrow spectral mode using BING classification system. If an irregular type of metaplasized epithelium structure was detected in the process of BING assessment, the areas suspicious for dysplasia were marked, followed by aim forceps biopsy from them. The next stage was staining of the metaplasized segment with 1.5 % ethanolic acid solution — acetowhitening. PREDICT classification system was used to evaluate the stained mucosal sections with metaplasia. Targeted forceps biopsy was performed from the altered areas that most quickly lost their coloring. The final stage of the diagnostic program in all patients was a forceps biopsy of the mucosa of the metaplastic segment according to the Seattle protocol, which requires increasing the number of fragments as the metaplastic segment lengthens in a "blind" biopsy. The biopsy material was stained with hematoxylin and eosin, and periodic acid Schiff reaction was performed in combination with alcianine blue according to the standard technique.

Results. Endoscopic examination in white light and evaluation of metaplasia extent revealed ultrashort segment (<1 cm) in 26/131 (19.9 %) patients; short segment (1–3 cm) — in 47/131 (35.9 %); long segment (> 3 cm) — in 58/131 (44.3 %) patients. Among the diagnostic techniques used, the BING and PREDICT classifications had the highest accuracy, sensitivity, and specificity (accuracy — 88.9 and 95.3 %, sensitivity — 90.5 and 91.3 %, and specificity — 86.7 and 100 %, respectively), which significantly exceeded the Seattle protocol also used in this work. The results showed a low level of specificity (31.2 %), accuracy (54.5 %), and sensitivity (76.8 %) of the Seattle protocol. The use of BING and PREDICT classifications provided marking of compromised zones, allowing targeted histological sampling.

Conclusions. The original study demonstrated the greatest sensitivity, specificity, and accuracy of PREDICT and BING methods in the diagnosis of metaplasia with signs of dysplasia in patients with complicated GERD. It is also important that the use of BING and PREDICT classification systems allows to reduce the number of biopsy samples in comparison with their unreasonably large number according to the Seattle protocol, thereby reducing mucosal and submucosal trauma of the esophagus and the risk of complications.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD, esophageal metaplasia, dysplasia, PREDICT, BING, Barrett's esophagus, ultrashort segment, short segment, long segment

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

For citation: Fedorov E.D., Shidii-Zakrua A.V., Mikhaleva L.M., Maslenkina K.S., Lindenberg A.A., Seleznev D.E., Kaybysheva V.O., Partenadze T.A. Diagnosis of Columnar Metaplasia of the Esophageal Mucosa in Patients with Complicated Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-15-30>

Введение

Цилиндроклеточная метаплазия слизистой оболочки пищевода осложняет течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у 10–15 % пациентов [1]. Во время проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) у пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ частота первичного выявления цилиндроклеточной метаплазии проксимальнее пищеводно-желудочного перехода составляет от 0,5 до 1 % [2]. При отсутствии жалоб, характерных для ГЭРБ, цилиндроклеточная метаплазия обнаруживается в 0,36 % случаев при выполнении ЭГДС по иным показаниям в плановом порядке либо во время неотложной диагностики, в частности, желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) [3].

Риск развития аденокарциномы пищевода у пациентов с цилиндроклеточной метаплазией без дисплазии составляет 0,12–0,33 %; у пациентов с дисплазией низкой степени риск повышается и составляет 1,83–9,1 % [4]. У пациентов с подтвержденной тяжелой дисплазией риск малигнизации, по данным разных авторов, составляет от 19 до 60 % [5, 6], а японские специалисты склонны относить тяжелую неоплазию к раннему раку. Короткий сегмент (от 1 до 3 см) и длинный сегмент (более 3 см) цилиндроклеточной метаплазии кишечного типа, которые все специалисты безоговорочно трактуют как «истинный» пищевод Баррета, служат предвестниками аденокарциномы пищевода, увеличивая риск ее развития в 30–125 раз [7]. Для европейской расы это утверждение, в целом, справедливо. В Британских клинических рекомендациях [8] было предложено не выделять такое понятие, как «ультракороткий сегмент пищевода Баррета». Такой подход нашел немало сторонников еще и потому, что отличить нормальную высокоамплитудную Z-линию от ультракоротких язычков цилиндроклеточной метаплазии при ЭГДС не всегда легко. Но не все специалисты полностью согласны с этим мнением, так как до 49 % аденокарцином пищевода в Японии развиваются именно из ультракороткого сегмента цилиндроклеточной метаплазии [9]. Тем не менее общемировой консенсус по ключевым ориентирам, определению и классификации пищевода Баррета, утвержденный на Всемирном конгрессе в Рио-де-Жанейро в 2020 г. и опубликованный в 2022 г. [10], дал следующее определение пищевода Баррета: «цилиндроклеточная метаплазия пищевода, распространяющаяся как минимум на 1 см выше пищеводно-желудочного перехода с подтвержденной в биоптатах кишечной метаплазией». Следует отметить, что 10 % ведущих экспертов мира не согласились с этим определением в процессе голосования, так как наличие у пациента метаплазии пищевода по желудочному типу, в том числе менее 10 мм длиной, не исключает ее перерождения в аденокарциному пищевода, хотя это и случается намного реже [11].

Кишечная метаплазия и дисплазия имеют очаговый характер и неоднородно распределены в сегменте цилиндроклеточной метаплазии, что затрудняет их верификацию с помощью щипцовой биопсии. В попытке преодолеть эту проблему в 2000 г. был разработан Сизтлский протокол «скрининговой» биопсии у пациентов с подозрением на пищевод Баррета [12]. Однако даже при строгом соблюдении методики биопсии участки кишечной метаплазии и неоплазии могут остаться пропущенными; сам протокол достаточно инвазивен, требует существенных временных затрат, как при взятии материала, так и при его изучении в отделении патологической анатомии [13, 14]. В реальной клинической практике даже в странах с развитой системой здравоохранения Сизтлский протокол соблюдается лишь у 26–77 % пациентов [15, 16], что заставляет искать более надежные методы диагностики.

Перспективным направлением выявления очагов кишечной метаплазии и дисплазии в последние годы стала ЭГДС высокого разрешения в белом и узком спектре света (narrow band imaging, NBI). С появлением этой высокотехнологичной эндоскопической аппаратуры и началом ее использования для прогнозирования гистологии при пищеводе Баррета стали активно разрабатываться критерии интерпретации эндоскопической картины высокой четкости, полученной в условиях прижизненного освещения тканей в сине-зеленом спектре света, что привело к созданию в 2016 г. классификации BING (The Barrett International NBI Group). BING продемонстрировала достаточно высокую точность (85 %), чувствительность (80 %), специфичность (88 %), положительную прогностическую силу (81 %) и отрицательную прогностическую силу (88 %) в руках авторов [17]. Также для улучшения визуализации микроструктуры поверхности сегмента цилиндроклеточной метаплазии и обнаружения участков неоплазии было предложено применять хромоэндоскопию 1,5%-ным раствором этановой (уксусной) кислоты; как результат систематизации полученных данных в 2017 г. была создана классификация PREDICT (The Portsmouth acetic acid classification — Портсмутская классификация при пищеводе Баррета) [18], существенно повысившая чувствительность эндоскопической диагностики неоплазии в сегменте пищевода Баррета. Еще более детальную характеристику выявленных при эзофагоскопии патологических участков и, соответственно, повышение уровня чувствительности, специфичности и точности эндоскопической диагностики обеспечивает метод оптического увеличения эндоскопического изображения ($\times 70$ – 80) в режиме близкого фокуса.

Эндоскопическая диагностика цилиндроклеточной метаплазии пищевода, а особенно выявление кишечной метаплазии и неоплазии, остается крайне актуальной задачей даже для специализированных референс-центров [19]. ЭГДС высокого разрешения с увеличением, виртуальной и реальной

хромозендоскопией и созданные на их основе классификации BING и PREDICT обещают существенно повысить точность диагностики цилиндроклеточной метаплазии, кишечной метаплазии и ранней неоплазии; уменьшить время исследования, сократить количество диагностических ошибок, усовершенствовать алгоритм ведения и лечения пациентов с цилиндроклеточной метаплазией пищевода [17]. Но они требуют тщательной проверки и верификации в реальной клинической практике. Стремительно развивающиеся системы поддержки принятия врачебного решения (искусственный интеллект) также нуждаются в тщательно верифицированных эндо-морфологических комплексах больших данных для эффективного обучения нейросетей и последующего анализа видеозаписей.

Цель исследования: усовершенствовать диагностику разновидностей цилиндроклеточной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода с применением мультидисциплинарного подхода и оптимизировать алгоритм лечения пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

Материал и методы

В исследование был включен 131 пациент: 69 (52,7 %) мужчин и 62 (47,3 %) женщины в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст — $55,8 \pm$

16,7 года), которые находились на обследовании и лечении с января 2017 по сентябрь 2019 г. с подтвержденным диагнозом ГЭРБ, осложненной развитием цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистальных участков пищевода (табл. 1). Ультракороткий сегмент цилиндроклеточной метаплазии (< 1 см) был выявлен у 26/131 (19,9 %) пациентов; короткий сегмент (1–3 см) — у 47/131 (35,9 %); длинный сегмент (> 3 см) — у 58/131 (44,3 %) пациентов. ГЭРБ и цилиндроклеточная метаплазия были верифицированы до поступления в клинику у 46/131 (35,1 %) пациентов. У остальных 85/131 (64,9 %) пациентов цилиндроклеточная метаплазия была впервые выявлена при обследовании в клинике, в том числе у 51/131 (38,9 %) — при плановой ЭГДС. Еще у 34/131 (26,0 %) пациентов цилиндроклеточная метаплазия была заподозрена/выявлена при экстренной ЭГДС, выполненной у пациентов, поступивших в стационар с картиной ЖКК. У 31/34 (91,2 %) из них источником ЖКК послужили хронические язвы верхних отделов пищеварительного тракта (Forrest 1a — 1, Forrest 1b — 4, Forrest 2a — 2, Forrest 2c — 4, Forrest 3 — 20), в том числе у 5 больных — пептические язвы пищевода; у 3/34 (8,8 %) — синдром Меллори — Вейса. Комбинированный эндоскопический гемостаз потребовался и был успешно проведен у 10 (29,4 %) из 34 больных, остальные велись консервативно;

Таблица 1. Пол, возраст и основные клинические симптомы у пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием цилиндроклеточной метаплазии дистальной части пищевода

Table 1. Gender, age and main clinical symptoms in patients with GERD complicated by the development of columnar cell metaplasia of the distal esophagus

Характеристика <i>Characteristics</i>		Все пациенты <i>All patients</i>		Длина сегмента железистой метаплазии <i>Length of segment of glandular metaplasia</i>		<i>p</i>
		<i>n</i> = 131	ультракороткий <i>ultrashort</i> <i>n</i> = 26	короткий <i>short</i> <i>n</i> = 47	длинный <i>long</i> <i>n</i> = 58	
Возраст / <i>Age</i>		$55,8 \pm 16,7$	$52,1 \pm 18,9$	$53,6 \pm 15,7$	$59,4 \pm 16,1$	0,07
Пол / <i>Gender</i>	Мужской / <i>Male</i>	69 (52,7 %)	16 (61,5 %)	19 (40,4 %)	34 (58,6 %)	0,19
	Женский / <i>Female</i>	62 (47,3 %)	10 (38,5 %)	28 (59,6 %)	24 (41,4 %)	
Бессимптомная ГЭРБ <i>Asymptomatic GERD</i>		47 (35,9 %)	10 (38,5 %)	16 (34,0 %)	21 (36,2 %)	0,59
Пищеводные проявления ГЭРБ <i>Esophageal manifestations of GERD</i>		72 (55,0 %)	12 (46,2 %)	26 (55,3 %)	34 (58,6 %)	0,70
Изжога / <i>Heartburn</i>		72 (55 %)	12 (46,1 %)	26 (55,3 %)	34 (58,6 %)	0,93
Отрыжка / <i>Belching</i>		31 (23,7 %)	8 (30,8 %)	9 (19,1 %)	14 (24,1 %)	0,83
Одинофагия / <i>Painful swallowing</i>		10 (7,6 %)	1 (3,8 %)	2 (4,3 %)	7 (12,1 %)	0,03
Боль / <i>Pain</i>		48 (36,6 %)	11 (42,3 %)	15 (31,9 %)	22 (37,9 %)	0,67
Внепищеводные проявления ГЭРБ <i>Extraesophageal manifestations of GERD</i>		53 (40,5 %)	7 (26,9 %)	17 (36,2 %)	29 (50,0 %)	0,92
Кашель ночью / <i>Cough at night</i>		40 (30,5 %)	6 (23,1 %)	13 (27,7 %)	21 (36,2 %)	0,42
Оталгия / <i>Ear pain</i>		34 (26,0 %)	2 (7,7 %)	11 (23,4 %)	21 (36,2 %)	0,22
Ларингит / <i>Laryngitis</i>		9 (6,9 %)	1 (3,8 %)	4 (8,5 %)	4 (6,9 %)	0,51

рецидивов желудочно-кишечных кровотечений не было.

При тщательном анализе жалоб и анамнеза пациентов клинические проявления ГЭРБ не прослеживались у 47/131 (35,9 %) из них и прослеживались у 84/131 (64,1 %) (табл. 1). Характерные для ГЭРБ «пищеводные» клинические симптомы имелись у 72/131 (55,0 %) пациентов. Внепищеводные проявления ГЭРБ (кашель в ночное время суток, оталгия, ларингит) имелись у 53/131 (40,5 %) пациентов, причем оталгия встречалась тем чаще, чем более длинный сегмент железистой метаплазии был диагностирован у пациентов (ультракороткий сегмент — 7,7 %, короткий сегмент — 23,4 %, длинный сегмент — 36,2 %) (табл. 1). У 41 (48,8 %) из 84 пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ ее внепищеводные проявления сочетались с классическими; у 31/84 (36,9 %) пациента прослеживались только классические «пищеводные» симптомы; и у 12/84 (14,3 %) — только внепищеводные.

Эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта было ведущим методом внутрископического исследования у пациентов с цилиндрической метаплазией пищевода. ЭГДС выполнена всем пациентам с использованием видеоэндоскопической системы EVIS EXERA III и эндоскопов GIF-H180, GIF-H190, GIF-HQ190 («Olympus», Япония). Исследования выполняли в условиях внутривенной анестезии с сохранением самостоятельного дыхания пациентов. В подготовку к исследованию входил пероральный прием пеногасителей (симетикон) и муколитиков (ацетилцистеин). Первым этапом выполняли эндоскопический осмотр в белом свете с высоким разрешением, при этом уточняли особенности топографического расположения пищевода и желудка. Особое внимание уделялось выявлению цилиндрической метаплазии слизистой оболочки пищевода, наличию или отсутствию изменений ее структуры. Протяженность цилиндрической метаплазии оценивали по Пражским критериям [20]. При выявлении воспалительных изменений в пищеводе дополнительные эндоскопические методики, в том числе и биопсию из сегмента цилиндрической метаплазии, не выполняли. Все эти пациенты получали консервативную антисекреторную терапию под контролем гастроэнтеролога в течение 6–8 недель и лишь затем, после полной ликвидации признаков рефлюкс-эзофагита и эпителизации эрозий и язв, им выполняли повторное углубленное эндоскопическое исследование.

Применение уточняющих эндоскопических методик основывалось на принципе «от простого к сложному». Вслед за тщательным осмотром в белом свете проводился осмотр слизистой оболочки метаплазированного сегмента в узком спектре света. Структуру ямочного и микрососудистого рисунка оценивали с применением классификационной системы BING, согласно которой

микроструктура метаплазированной слизистой оболочки делится на два принципиальных типа: регулярный (без дисплазии) и нерегулярный (характерный для дисплазии или аденокарциномы пищевода). При обнаружении нерегулярного типа микроструктуры нами, в соответствии с BING, были выбраны наиболее измененные участки метаплазированной слизистой оболочки для последующего выполнения прицельной щипцовой биопсии. После осмотра в режиме NBI выполняли этап ацетобеления — окрашивания метаплазированного сегмента 1,5%-ным раствором этановой кислоты. Для оценки изменений применяли классификационную систему PREDICT. Ацетобеление делает структуру ямочного рисунка железистого эпителия более рельефной, подчеркивая структуру нерегулярных участков (в частности, с диспластическим эпителием). Важно и то, что участки неоплазии освобождаются от ацетобеления существенно раньше, чем окружающая их метаплазированная слизистая оболочка — они выглядят розовыми или красными на белом фоне, и именно из этих патологических участков выполняли прицельную щипцовую биопсию. В завершение диагностической программы, после выполнения прицельной биопсии в соответствии с классификационными системами PREDICT и BING, проводили щипцовую биопсию по Сизтлскому протоколу из четырех равномерно удаленных друг от друга точек на каждом уровне сегмента цилиндрической метаплазии с шагом в один (при ранее выявленной дисплазии) или два сантиметра. При этом мы не проводили коррекцию точек биопсии в зависимости от результатов виртуальной и реальной хромоэндоскопии.

Прижизненное патолого-анатомическое исследование. Фрагменты, полученные при биопсии, помещали в забуференный нейтральный 10%-ный раствор формалина для фиксации и после стандартной гистологической проводки заливали в парафиновые блоки. Гистологические срезы толщиной 3–4 мкм были изготовлены с использованием ротационных микротомов «Sasuga» и окрашены гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование с антителами к MUC2, MUC5AC, MUC6, p16, p53, Ki67, циклину D1, β -катенину и AMACR (альфа-метилацил-коэнзиму А рацемазы) проводилось с помощью иммунофлюоресценции «Leica Bond maX» (Германия) и «Ventana Bench Mark Ultra» (США). Интерпретация результатов иммуногистохимического исследования с указанными антителами осуществлялась с учетом локализации позитивных клеток (в поверхностном эпителии и в криптах, в участках дисплазии и вне этих участков) путем подсчета как количества окрашенных эпителиальных клеток на 100 клеток в 10 полях зрения (увеличение 400 $\times$), так и интенсивности окрашивания. Полученные количественные результаты выражали в процентах. Полуколичественная оценка выраженности экспрессии производилась в баллах, где 0 баллов — экспрессия в 0–4 %

клеток, +1 — экспрессия в 5–50 %, +2 — экспрессия в 51–75 % и +3 — экспрессия в > 75 % клеток. Для Ki67 выраженность экспрессии оценивалась следующим образом: 0 баллов — экспрессия в 0–20 % клеток, +1 — экспрессия в 21–50 %, +2 — экспрессия в 51–75 %, +3 — экспрессия в > 75 % клеток. Интенсивность экспрессии маркеров оценивалась в баллах, где 0 — отсутствие экспрессии, 1 — слабое окрашивание клеток, 2 — умеренное окрашивание, 3 — интенсивное (яркое) окрашивание клеток. В наблюдениях с наличием кишечной метаплазии проводили морфометрический подсчет плотности бокаловидных клеток в железах: при наличии бокаловидных клеток, занимающих менее 5 % от всех эпителиоцитов в железах, пациентов относили к подгруппе с единичными бокаловидными клетками; от 5 до 50 % — к подгруппе с низкой плотностью; более 50 % — к подгруппе с высокой плотностью бокаловидных клеток.

Статистическая обработка данных. Анализ данных проводился с использованием среды для статистических вычислений R 3.6.3 («R Foundation for Statistical Computing», Австрия) и дополнительных пакетов epiR 1.0-14, irr 0.84.1 и emmeans 1.4.8. Описательные статистики для категориальных переменных представлены в виде абсолютных и относительных частот (процентные доли, %), для количественных — в виде среднего (стандартное отклонение) и медианы (1-й и 3-й квартили). Для изучения связи категориальных переменных использовался тест χ^2 и точный критерий Фишера, ассоциацию считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Результаты «первичного» эндоскопического исследования пищевода и зоны кардии в белом свете с высоким разрешением и выявленные при этом доброкачественные изменения представлены в таблице 2. Обращает на себя внимание тот факт, что у 57,3 % (75/131) пациентов была диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, а у 80,9 % (106/131) — эндоскопические признаки недостаточности кардии, подтвержденные данными рентгенологического исследования, манометрии высокого разрешения и рН-импедансометрии. Работы Н. Inoue et al., как и наши собственные сравнительные исследования, доказали, что в условиях адекватного обезболивания и методически грамотного выполнения ЭГДС эндоскопическая оценка топографо-анатомического и функционального состояния зоны кардии уместна и достоверна [21, 22]. Эти анатомические и функциональные нарушения несколько чаще встречались у пациентов с длинным сегментом цилиндрыклеточной метаплазии. У 45,0 % (59/131) пациентов на момент первичной ЭГДС

отсутствовали признаки эрозивного рефлюкс-эзофагита. У остальных 55,0 % (72/131) пациентов были обнаружены его проявления различной степени выраженности, в том числе у 14/131 (10,7 %) пациентов — язвы пищевода (табл. 2).

Желудочно-кишечное кровотечение из язв пищевода было выявлено у 5/131 (3,8 %) больных. Как выраженный рефлюкс-эзофагит (степени «С» и «D» по Лос-Анджелесской классификации), так и пептические язвы чаще встречались у пациентов с длинным сегментом цилиндрыклеточной метаплазии. Короткие стриктуры пищевода, локализованные в нижней трети пищевода и потребовавшие проведения баллонной дилатации, были обнаружены у 2/131 (1,5 %) пациентов.

Сам факт наличия цилиндрыклеточной метаплазии пищевода, а также ее протяженность были убедительно подтверждены именно при углубленном исследовании. Ультракоткий сегмент цилиндрыклеточной метаплазии (< 1 см) был достоверно дифференцирован с высокоамплитудной Z-линией у 26/131 (19,8 %) пациентов; короткий сегмент цилиндрыклеточной метаплазии (1–3 см) был диагностирован у 47/131 (35,9 %) пациентов; длинный сегмент (> 3 см) — у 58/131 (44,3 %) пациентов (табл. 3); и в соответствии с рекомендациями Британского общества гастроэнтерологов [11], которые предлагают считать пищеводом Баррета любой сегмент цилиндрыклеточной метаплазии более 1 см длиной, независимо от наличия или отсутствия кишечной метаплазии, уже на этом этапе мы могли бы утверждать, что у 105/131 (80,2 %) пациентов мы диагностировали пищевод Баррета без проведения прижизненного патологоанатомического исследования в поисках кишечной метаплазии. Разумеется, мы не делали этого до подтверждения кишечной метаплазии в биоптатах, в строгом соответствии с последними европейскими [23] и национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению пищевода Баррета [24].

Результаты эндоскопического исследования пациентов в режиме виртуальной (NBI, оценка по BING) и реальной (1,5 %-ная этановая кислота, оценка по PREDICT) хромоэндоскопии приведены в таблице 4. Неравномерный характер ямочного и микрососудистого рисунка в зоне цилиндрыклеточной метаплазии по BING (рис. 1А) статистически значимо чаще определялся у пациентов с длинным сегментом цилиндрыклеточной метаплазии ($p = 0,0118$ и $p = 0,007$). Аналогичные отличия в характере ямочного рисунка определялись и по PREDICT ($p = 0,0116$).

Ускоренная локальная утрата ацетобеления (рис. 1Б и 2) была выявлена у 23 (39,7 %) пациентов с длинным сегментом; реже она выявлялась у пациентов с коротким ($n = 9$; 19,2 %) и ультракотким сегментом ($n = 4$; 15,4 %) цилиндрыклеточной метаплазии ($p = 0,005$).

В соответствии с Сиэтлским протоколом у 131 пациента было взято 716 фрагментов

Таблица 2. Доброкачественные изменения пищевода и кардии, выявленные при первичной ЭГДС, включая оценку степени эзофагита по Лос-Анджелесской классификации

Table 2. Benign changes in the esophagus and cardia identified during primary endoscopy, including assessment of the degree of esophagitis according to the Los Angeles classification

Выявленные изменения <i>Identified changes</i>	Длина сегмента железистой метаплазии <i>Length of segment of glandular metaplasia</i>			Все пациенты <i>All patients</i> <i>n = 131</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> <i>n = 26</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> <i>n = 47</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> <i>n = 58</i>	
Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы <i>Hiatal hernia</i>	13 (50,0 %)	24 (51,1 %)	38 (65,5 %)	75 (57,3 %)
Недостаточность кардии <i>Cardia insufficiency</i>	20 (76,9 %)	36 (76,6 %)	50 (86,2 %)	106 (80,9 %)
Цилиндроклеточная метаплазия без эзофагита <i>Columnar cell metaplasia without esophagitis</i>	25 (96,1 %)	30 (63,8 %)	4 (6,8 %)	59 (45,0 %)
Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит А <i>Columnar cell metaplasia + Esophagitis A</i>	6 (23,1 %)	6 (12,8 %)	10 (17,2 %)	22 (16,8 %)
Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит В <i>Columnar cell metaplasia + Esophagitis B</i>	4 (15,4 %)	11 (23,4 %)	11 (19,0 %)	26 (19,8 %)
Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит С <i>Columnar cell metaplasia + Esophagitis C</i>	1 (3,8 %)	3 (6,4 %)	7 (12,1 %)	11 (8,4 %)
Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит D <i>Columnar cell metaplasia + Esophagitis D</i>	—	2 (4,3 %)	11 (19,0 %)	13 (9,9 %)
Пептическая язва пищевода <i>Peptic ulcer of the esophagus</i>	—	2 (4,3 %)	12 (20,7 %)	14 (10,7 %)
Желудочно-кишечное кровотечение из язвы пищевода <i>Gastrointestinal bleeding from an esophageal ulcer</i>	—	2 (4,2 %)	3 (5,1 %)	5 (3,8 %)
Стриктура пищевода <i>Esophageal stricture</i>	1 (3,8 %)	—	1 (1,7 %)	2 (1,5 %)

Таблица 3. Результаты диагностики протяженности цилиндроклеточной метаплазии пищевода по данным эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта

Table 3. Results of diagnosing the extent of columnar cell metaplasia of the esophagus according to endoscopy of the upper digestive tract

Характеристика метаплазии <i>Characteristics of metaplasia</i>	Длина сегмента железистой метаплазии <i>Length of segment of glandular metaplasia</i>			Всего <i>In total</i> <i>n = 131 (100 %)</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> <i>n = 26 (19,8 %)</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> <i>n = 47 (35,9 %)</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> <i>n = 58 (44,3 %)</i>	
Выявлена до обращения в клинику <i>Revealed before the visit to the clinic</i>	11 (42,3 %)	17 (36,2 %)	18 (31,0 %)	46 (35,1 %)
Выявлена при плановой ЭГДС <i>Revealed during elective endoscopy</i>	13 (50,0 %)	23 (48,9 %)	15 (25,9 %)	51 (38,9 %)
Выявлена при экстренной ЭГДС <i>Revealed during emergency endoscopy</i>	2 (7,7 %)	7 (14,9 %)	25 (43,1 %)	34 (26 %)

Таблица 4. Результаты эндоскопической оценки цилиндроклеточной метаплазии пищевода по классификациям BING и PREDICT в зависимости от длины сегмента цилиндроклеточной метаплазии

Table 4. Results of endoscopic assessment of columnar cell metaplasia of the esophagus according to the BING and PREDICT classifications depending on the length of the segment of metaplasia

Характеристика <i>Characteristics</i>	Длина сегмента <i>Length of the segment</i>			Все пациенты <i>All patients</i> <i>n = 131</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> <i>n = 26</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> <i>n = 47</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> <i>n = 58</i>	
Регулярная микроструктура по BING <i>Regular microstructure according to BING</i>	24 (92,3 %)	36 (76,6 %)	38 (65,5 %)	98 (74,8 %)
Нерегулярная микроструктура по BING <i>Irregular microstructure according to BING</i>	2 (7,7 %)	11 (23,4 %)	20 (34,5 %)	33 (25,2 %)
Регулярный ямочный рисунок по PREDICT <i>Regular pit-like pattern according to PREDICT</i>	21 (80,8 %)	38 (80,8 %)	36 (62 %)	95 (72,5 %)
Нерегулярный ямочный рисунок по PREDICT <i>Irregular pit-like pattern according to PREDICT</i>	5 (19,2 %)	9 (19,2 %)	22 (38 %)	36 (27,5 %)
Равномерная утрата ацетобеления <i>Uniform loss of acetowhitening</i>	22 (84,6 %)	38 (80,8 %)	35 (60,3 %)	95 (72,5 %)
Ускоренная локальная утрата ацетобеления <i>Accelerated local loss of acetowhitening</i>	4 (15,4 %)	9 (19,2 %)	23 (39,7 %)	36 (27,5 %)

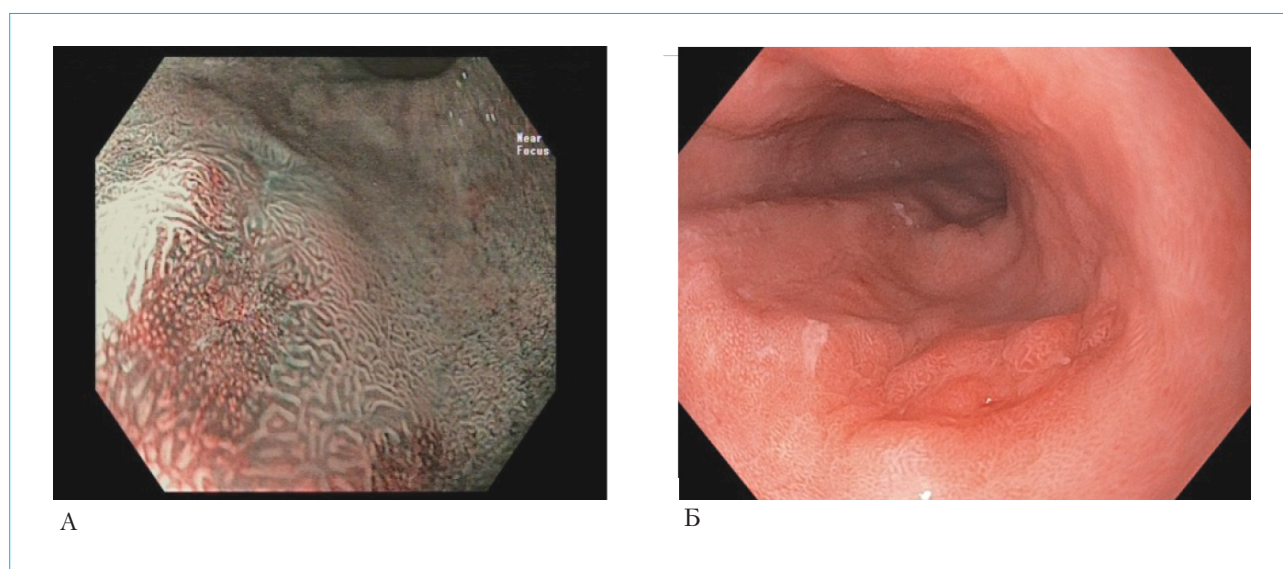


Рисунок 1. Пищевод Баррета (C11M11 по Пражским критериям). Аденома пищевода IIa+IIc типа с тяжелой дисплазией: А — нерегулярная микроструктура образования в режиме узкого спектра света по BING; Б — ускоренная локальная утрата ацетобеления новообразованием

Figure 1. Barrett's esophagus (C11M11 according to Prague criteria). Type IIa+IIc esophageal adenoma with severe dysplasia: A — irregular microstructure of the formation in a narrow light spectrum mode according to BING; Б — accelerated local loss of acetowhitening by the neoplasm

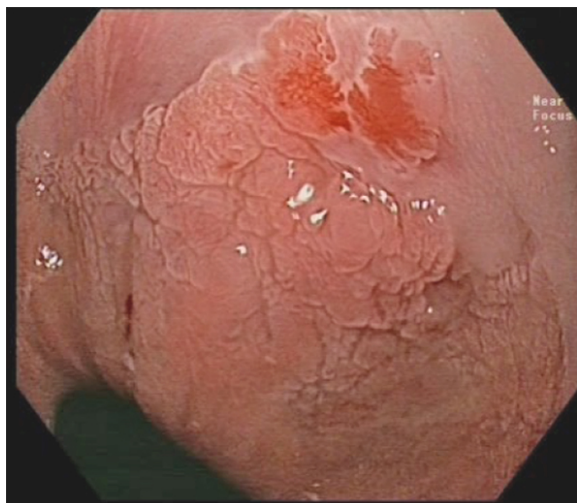


Рисунок 2. Короткий (C0M2) сегмент железистой метаплазии пищевода. Аденома пищевода IIa типа с тяжелой дисплазией: характерная ускоренная локальная утрата ацетобеления новообразованием

Figure 2. Short (C0M2) segment of glandular metaplasia of the esophagus. Esophageal adenoma type IIa with severe dysplasia: characteristic accelerated local loss of acetowhitening of the neoplasm

метаплазированной слизистой оболочки; в среднем $6,0 \pm 3,0$ фрагмента у одного пациента (табл. 5). Количество биоптатов, отобранных в результате выполнения Сиэтлского протокола, было статистически значимо больше ($p = 0,0036$), чем количество биоптатов, взятых прицельно, по результатам оценки сегментов цилиндрической метаплазии по классификациям BING ($p = 0,0063$) и PREDICT ($p = 0,0011$) (табл. 5).

Морфологический тип цилиндрической метаплазии у пациентов с различной длиной сегмента метаплазии приведен в таблице 6.

По результатам патоморфологического и иммуногистохимического исследования (положительная экспрессия Muc5AC и Muc6 при негативной экспрессии Muc2) желудочный тип метаплазии значимо чаще наблюдался у пациентов с ультракоротким и коротким сегментами ($p = 0,0005$), в то время как кишечный тип метаплазии (наличие в биоптатах бокаловидных клеток и положительная экспрессия Muc2) чаще выявлялся у пациентов с длинным сегментом ($p = 0,0008$). Сравнивали распространенность разных типов метаплазии и распределение плотности бокаловидных клеток при кишечной метаплазии у пациентов с разной длиной сегмента цилиндрической метаплазии. С увеличением длины сегмента нарастало относительное число диагностированных случаев

Таблица 5. Среднее количество биоптатов, взятых из сегмента цилиндрической метаплазии у одного пациента

Table 5. Average number of biopsies taken from a segment of columnar cell metaplasia per patient

Протокол забора биоптатов <i>Biopsy sampling protocol</i>	Длина сегмента цилиндрической метаплазии <i>Length of segment of columnar cell metaplasia</i>			Все пациенты <i>All patients</i> $n = 131$
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> $n = 26$	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> $n = 47$	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> $n = 58$	
Сиэтлский / <i>Seattle</i>	$4,2 \pm 0,8$	$4,3 \pm 1,4$	$7,0 \pm 3,0$	$6,0 \pm 3,0$
BING	$1,4 \pm 0,7$	$1,5 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,9$	$1,8 \pm 1,0$
PREDICT	$1,5 \pm 0,7$	$1,6 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,9$	$1,9 \pm 1,0$
Всего биоптатов <i>Total biopsies</i>	$4,2 \pm 2,1$	$7,1 \pm 2,2$	$9,3 \pm 3,8$	$8,7 \pm 3,7$

Таблица 6. Характер цилиндрической метаплазии в зависимости от длины ее сегмента по результатам эндоскопического и морфологического исследований

Table 6. The nature of columnar cell metaplasia depending on the length of its segment according to the results of endoscopic and morphological examinations

Протокол забора биоптатов <i>Biopsy sampling protocol</i>	Длина сегмента цилиндрической метаплазии <i>Length of segment of columnar cell metaplasia</i>			Всего <i>Total</i> n (%)
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> $n = 26$	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> $n = 47$	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> $n = 58$	
Желудочный тип <i>Gastric type</i>	10 (38,5 %)	23 (49,0 %)	19 (32,7 %)	52 (39,7 %)
Кишечный тип <i>Intestinal type</i>	16 (61,5 %)	24 (51,0 %)	39 (67,3 %)	79 (60,3 %)
Всего больных <i>Total patients</i>	26 (19,8 %)	47 (35,9 %)	58 (44,3 %)	131 (100 %)

Таблица 7. Информативность эндоскопических методик в определении типа цилиндроклеточной метаплазии пищевода в зависимости от длины

Table 7. Informativeness of endoscopic techniques in determining the type of columnar cell metaplasia of the esophagus depending on the length

Параметр <i>Parameter</i>	Длина сегмента / <i>Length of the segment</i>			Все пациенты <i>All patients</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i>	
Чувствительность <i>Sensitivity</i>	87,5 % (70,8; 87,5)	76,9 % (50,7; 93,1)	91,3 % (76,1; 98,2)	86,5 % (77,1; 92,9)
Специфичность <i>Specificity</i>	100,0 % (73,3; 100,0)	82,4 % (72,3; 88,5)	91,4 % (81,4; 96,0)	88,6 % (82,4; 92,8)
Точность <i>Accuracy</i>	92,3 % (71,7; 92,3)	80,9 % (66,4; 89,8)	91,4 % (79,3; 96,9)	87,8 % (80,3; 92,9)

с наличием кишечной метаплазии: с 61,5 и 51,0 % в ультракоротком и коротком сегментах до 67,3 % в длинном сегменте железистой метаплазии (точный критерий Фишера, $p < 0,0001$), отношение шансов 1,79 (длинный/короткий сегмент) составило (95% ДИ: 0,86–3,73; $p > 0,05$).

При использовании эндоскопических методик высокого разрешения в определении типа железистой метаплазии, в том числе в зависимости от длины метаплазированного сегмента, чувствительность составила 86,5 %, специфичность — 88,6 %, точность — 87,8 % (табл. 7).

В целом, неоплазия в сегменте цилиндроклеточной метаплазии пищевода была выявлена по результатам исследования биоптатов у 36/131 (27,5 %) пациентов, включая аденокарциному пищевода у 4/131 (3,1 %) из них (табл. 8). В образцах дисплазии и аденокарциномы при иммуногистохимическом исследовании наблюдали значительное повышение уровня экспрессии маркеров неопластической прогрессии (p16, p53, Ki67, циклин D1, β -катенин и AMACR) по сравнению с фрагментами цилиндроклеточной метаплазии без дисплазии.

Дисплазия, в том числе тяжелая, у пациентов с ультракоротким и коротким сегментами цилиндроклеточной метаплазии выявлялась реже по сравнению с пациентами с длинным сегментом ($p = 0,0001$).

Полученные результаты еще раз подтверждают известный факт преобладания онкологического потенциала именно в длинном сегменте метаплазии. Однако 10 % ведущих экспертов мира в процессе голосования по консенсусу не согласились с ратифицированным в 2020 г. определением пищевода Баррета, из которого был исключен ультракороткий сегмент метаплазии [14]. Считаем, что примирить разногласия сторон способно более развернутое определение, поясняющее мотивацию и договорный характер трактовки этого заболевания: «Предлагается считать/называть пищеводом Баррета только те разновидности цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистальной части пищевода, в которых достоверно подтверждено наличие кишечной метаплазии и/или дисплазии и протяженность которых превышает 1 см выше пищеводно-желудочного перехода, так как именно эти сегменты метаплазии

Таблица 8. Результаты морфологической диагностики характера неоплазии (дисплазии) в зависимости от длины сегмента цилиндроклеточной метаплазии

Table 8. Results of morphological diagnosis of the nature of neoplasia (dysplasia) depending on the length of the segment of columnar cell metaplasia

Характеристика <i>Characteristics</i>	Длина сегмента цилиндроклеточной метаплазии <i>Length of segment of columnar cell metaplasia</i>			Все пациенты <i>All patients</i> <i>n = 131</i>
	ультракороткий (< 1 см) <i>ultrashort (< 1 cm)</i> <i>n = 26</i>	короткий (1–3 см) <i>short (1–3 cm)</i> <i>n = 47</i>	длинный (> 3 см) <i>long (> 3 cm)</i> <i>n = 58</i>	
Легкая дисплазия <i>Mild dysplasia</i>	4 (15,4 %)	3 (6,4 %)	20 (34,5 %)	27 (20,6 %)
Тяжелая дисплазия <i>Severe dysplasia</i>	—	1 (2,1 %)	4 (6,9 %)	5 (3,8 %)
Аденокарцинома <i>Adenocarcinoma</i>	1 (3,8 %)	—	2 (3,4 %)	3 (2,3 %)
Низкодифференцированная аденокарцинома <i>Poorly differentiated adenocarcinoma</i>	—	—	1 (1,7 %)	1 (0,8 %)
Всего / <i>Total</i>	5 (19,2 %)	4 (8,5 %)	27 (46,5 %)	36 (27,5 %)

реже вызывают разногласия в процессе диагностики и наиболее опасны в отношении перерождения в аденокарциному пищевода». Нельзя пройти и мимо того факта, что у одного нашего пациента с ультракоротким сегментом метаплазии кардиального типа была диагностирована высокодифференцированная аденокарцинома, что лишний раз подчеркивает необходимость комплексного обследования пациентов и с ультракоротким сегментом метаплазии. Хотели бы подчеркнуть, что для всех достоверно диагностированных при ЭГДС вариантах цилиндроклеточной метаплазии пищевода, независимо от их протяженности и структуры, резервируется это обобщающее эндоморфологическое понятие. С клинических и онкологических позиций самым грозным вариантом цилиндроклеточной метаплазии, разумеется, служит пищевод Баррета.

Взятие биопсии с использованием Сиэтлского протокола было выполнено у всех обследованных пациентов, но только у 9/131 (6,9 %) из них были выявлены диспластические изменения дистального отдела пищевода: легкая степень дисплазии была выявлена у 8/9 пациентов, тяжелая степень — только у 1/9 пациента. Сравнительные характеристики изучаемых классификаций и методик взятия биопсии в диагностике дисплазии представлены в таблице 9. Наибольшей точностью, чувствительностью и специфичностью обладали методики PREDICT и BING, существенно превосходящие аналогичные показатели при использовании Сиэтлского протокола. В целом при применении Сиэтлского протокола мы наблюдали относительно низкий уровень специфичности, точности и чувствительности, в том числе по сравнению с результатами авторов протокола, определивших чувствительность метода как 58,8 %, специфичность — 100 %, а точность — 93 % [15]. Такое расхождение результатов обусловлено оригинальной методологией самого протокола. Ведь кроме забора фрагментов слизистой оболочки из четырех квадрантов пищевода по всей длине железистой метаплазии с интервалом в 2 см (а при ранее выявленной дисплазии — с интервалом в 1 см) протокол предусматривает дополнительную прицельную биопсию из подозрительных участков (!), что, разумеется, улучшает диагностику кишечной метаплазии и дисплазии. На наш взгляд, результаты проведенного нами исследования лишний раз подчеркивают непреложный факт постепенного отказа

от множественной рандомной биопсии в пользу прицельной биопсии, которая детерминирована цифровой оптикой высокого разрешения с увеличением, хромоэндоскопией и применением классификационных систем BING и PREDICT.

Использование классификаций BING и PREDICT, обеспечивая маркировку компрометированных участков, позволяет осуществлять забор биопсийного материала из участков слизистой оболочки, специфичных по наличию дисплазии. При сочетании использования BING и PREDICT специфичность остается максимальной (100 %), чувствительность возрастает до 92,0 %, а точность — до 96,0 %. Такой подход позволяет существенно ограничить количество биоптатов по сравнению с их необоснованно большим количеством по Сиэтлскому протоколу, тем самым снижая травматизацию слизистой и подслизистой оболочки пищевода, риск развития искусственных осложнений и фиброза подслизистого слоя, который затрудняет эндоскопическую резекцию слизистой оболочки пищевода, если к ней возникнут показания.

Лечебно-диагностическая тактика ведения пациентов в зависимости от стратификации риска развития аденокарциномы пищевода [14] была определена по результатам проведенного обследования у всех наших пациентов с цилиндроклеточной метаплазией пищевода. Следуя существующим клиническим рекомендациям и здравому смыслу, аденомы и ранние неинвазивные аденокарциномы пищевода мы стремились удалить путем резекции через эндоскоп единым блоком; сегмент цилиндроклеточной метаплазии с дисплазией подлежал абляции; пациентов с цилиндроклеточной метаплазией без неопластических изменений вели консервативно с эндоскопическим наблюдением и биопсией с кратностью, зависящей от длины сегмента цилиндроклеточной метаплазии и наличия/отсутствия кишечной метаплазии [15].

Хирургическое лечение — радикальная робот-ассистированная операция Льюиса с формированием эзофагогастроанастомоза с пластикой желудочным стеблем была выполнена у 1 из 131 (0,8 %) больного с инвазивной низкодифференцированной аденокарциномой пищевода. При контроле через 1 год после оперативного вмешательства признаков рецидива заболевания не выявлено.

Эндоскопическая резекция была предпринята у 8 из 131 (6,1 %) пациента, в том числе у 3 (2,3 %)

Таблица 9. Характеристика информативности методов эндоскопической диагностики дисплазии
Table 9. Characteristics of the information content of methods for endoscopic diagnosis of dysplasia

Методы <i>Methods</i>	Чувствительность <i>Sensitivity</i>	Специфичность <i>Specificity</i>	Точность <i>Accuracy</i>
Сиэтлский протокол <i>Seattle protocol</i>	76,8 %	31,2 %	54,5 %
BING	90,5 %	86,7 %	88,9 %
PREDICT	91,3 %	100 %	95,3 %

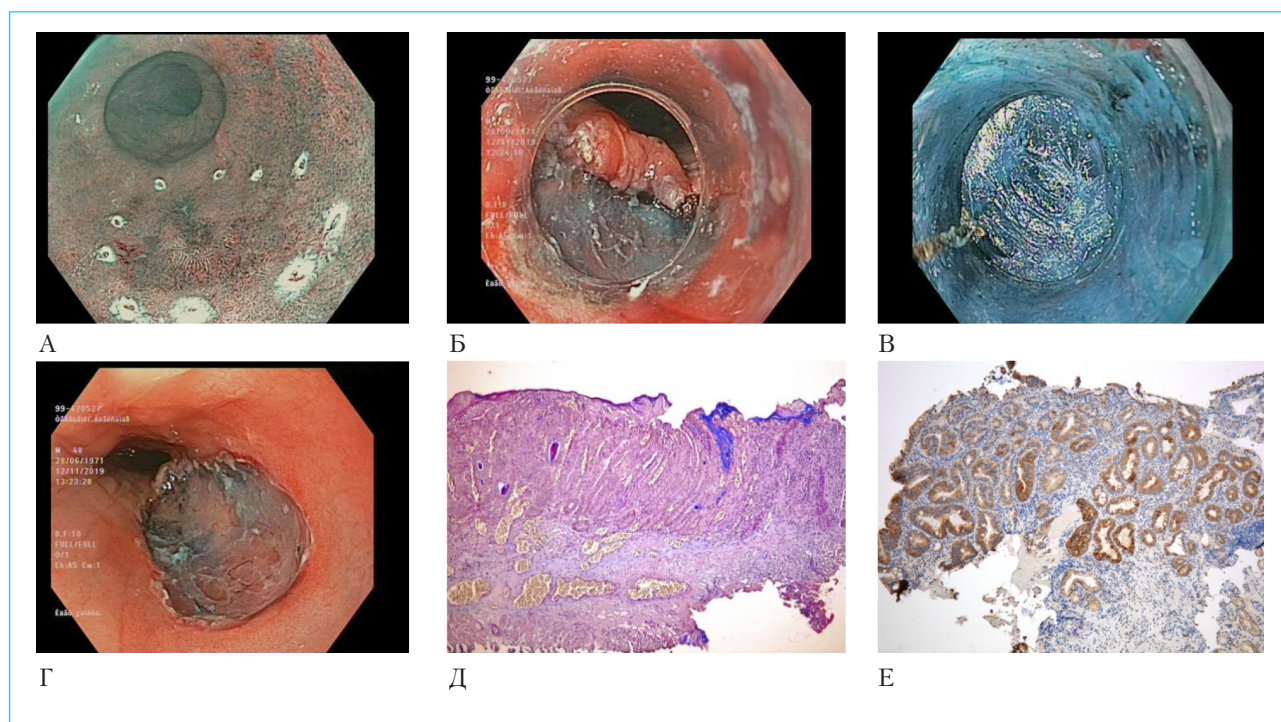


Рисунок 3. Пищевод Баррета (C11M11 по Пражским критериям). Эндоскопическая резекция аденомы в длинном сегменте пищевода Баррета методом диссекции подслизистого слоя: А — разметка границ резекции; Б — первичный разрез и доступ в подслизистый слой под новообразованием; В — этап диссекции в подслизистом слое; Г — постдиссекционная рана; Д — аденома с тяжелой дисплазией (ШИК-реакция + альтиановый синий, $\times 100$); Е — цитоплазматическая гранулярная экспрессия AMACR (иммуногистохимическое исследование; $\times 100$)

Figure 3. Barrett's esophagus (C11M11 according to the Prague criteria). Endoscopic resection of adenoma in the long segment of Barrett's esophagus using submucosal dissection: А — marking the boundaries of resection; Б — primary incision and access to the submucosal layer under the tumor; В — stage of dissection in the submucosal layer; Г — post-dissection wound; Д — adenoma with severe dysplasia (PAS + Alcian blue, $\times 100$); Е — cytoplasmic granular expression of AMACR (immunohistochemical study; $\times 100$)

больных с ранней формой аденокарциномы пищевода и у 5 (3,8 %) — с аденомой пищевода с тяжелой дисплазией. У 5 больных опухоли были удалены методом диссекции подслизистого слоя (рис. 3), у 3 — методом колпачковой резекции слизистой оболочки единым блоком в пределах здоровых тканей. По патологоанатомическим критериям эндоскопическая резекция была признана радикальной.

В последующем, через 6 месяцев, всем 8 пациентам была проведена одноэтапная радиочастотная абляция (РЧА) (рис. 4 А–В) оставшейся части метаплазированной слизистой оболочки. У 6 из 8 пациентов при эндоскопическом контроле была отмечена полная реэпителизация сегмента метаплазии многослойным плоским эпителием. У 2 из 8 пациентов небольшие сохранившиеся островки цилиндрической метаплазии были устранены путем аргонно-плазменной коагуляции (АПК) (рис. 4Г, Д). При контроле через 6 месяцев у всех больных отмечена полная реэпителизация сегмента цилиндрической метаплазии пищевода многослойным плоским неороговевающим эпителием (рис. 4Е).

Абляция всего сегмента цилиндрической метаплазии (как самостоятельный метод лечения, без предварительной резекции слизистой оболочки) была выполнена еще у 16 пациентов из 131 (12,2 %) с дважды подтвержденной в биоптатах дисплазией легкой степени. Исходно участки дисплазии без явного новообразования были обнаружены в биоптатах у 25 пациентов (19,1 %) из 131. Всем им была назначена консервативная терапия двойной дозой ингибиторов протонного насоса и проведена контрольная экспертная ЭГДС через 3–6 месяцев. У 14 из 25 пациентов (56 %) была вновь подтверждена дисплазия легкой степени. Так же дисплазия легкой степени была выявлена у 2 пациентов из 131 (1,5 %) с длинным сегментом цилиндрической метаплазии в ходе динамического наблюдения на фоне консервативной терапии через 3 года от первичной диагностики. Эндоскопическая абляция сегмента метаплазии была одноэтапно проведена методом РЧА у 9 из 16 больных (56,25 %) и методом АПК у 7 из 16 больных (43,75 %) в два этапа с перерывом в 1–1,5 месяца между вмешательствами.

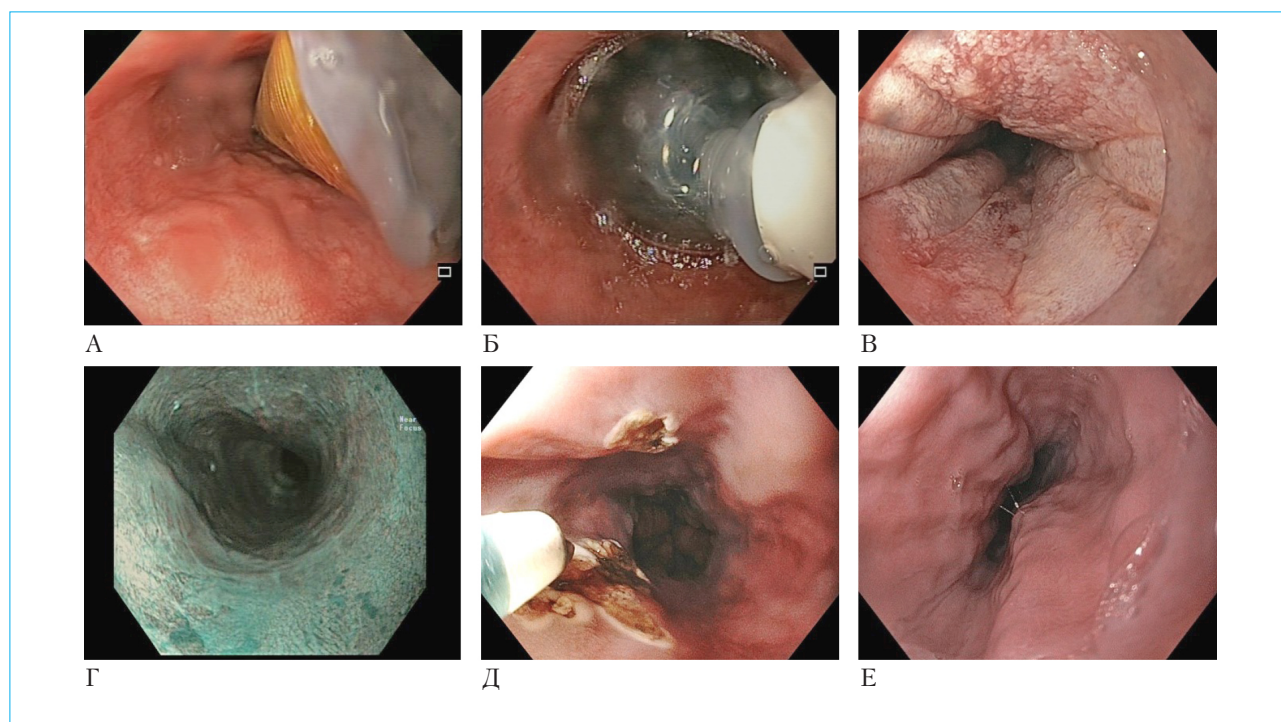


Рисунок 4. Абляция сегмента пищевода Баррета: А — позиционирование катетера для радиочастотной абляции; Б — раздувание баллона; В — слизистая оболочка после радиочастотной абляции; Г — контрольное обследование; Д — абляция сохранившихся островков метаплазии методом аргоно-плазменной коагуляции; Е — полное замещение цилиндрического эпителия пищевода многослойным плоским через 6 месяцев после абляции

Figure 4. Ablation of a segment of Barrett's esophagus: А — positioning of the catheter for radiofrequency ablation; Б — balloon inflation; В — mucous membrane after radiofrequency ablation; Г — control examination; Д — ablation of remaining islands of metaplasia using argon plasma coagulation method; Е — complete replacement of the columnar cell epithelium of the esophagus with stratified squamous epithelium 6 months after ablation

При контрольных ЭГДС, проведенных через 6 и 12 месяцев после вмешательства, у всех 16 пациентов отмечена эпителизация слизистой оболочки пищевода в зоне вмешательства плоским типом эпителия. Только у 1 из 16 пациентов (6,25 %), которому была проведена АПК, развились рубцовые изменения пищевода без сужения его просвета.

Консервативную терапию получали 108 пациентов из 131 (82,4 %) с цилиндрической метаплазией без диспластических изменений, проходивших своевременный эндоскопический и морфологический контроль в течение двух лет. Терапия была эффективной у 106 из 108 пациентов (98,1 %), и они продолжают наблюдаться у гастроэнтеролога. У 2 из 108 пациентов (1,8 %) с длинным сегментом цилиндрической метаплазии в процессе динамического наблюдения была выявлена дисплазия легкой степени. Этим пациентам, как указано выше, была выполнена абляция сегмента цилиндрической метаплазии методом АПК. Случаев обратного развития участков метаплазии в пищеводе под влиянием медикаментозного лечения мы не наблюдали.

Выводы

Комплекс эндоскопических методов высокого разрешения в белом и узком спектре света с увеличением и хромоэндоскопией позволяет не только гарантированно диагностировать наличие и протяженность сегмента метаплазии, но и с точностью 87,8 % определить тип цилиндрической метаплазии у больных с осложненным течением ГЭРБ, а также предсказать наличие дисплазии у этих пациентов с чувствительностью 91,3 % и специфичностью 100 %. Прицельная щипцовая биопсия в сочетании с морфологическим иммуногистохимическим исследованием с более высокой степенью достоверности (с точностью 96 %, чувствительностью 92 % и специфичностью 98 %) дает возможность диагностировать разновидности цилиндрической метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода по сравнению с Сизтлским протоколом скрининговой поэтажной биопсии. Достоверная диагностика протяженности и типа цилиндрической метаплазии слизистой оболочки пищевода, раннее выявление неопластических изменений обеспечивают своевременный выбор адекватной лечебной тактики у различных групп пациентов с осложненным течением ГЭРБ.

Литература / References

1. Shaheen N.J., Falk G.V., Ayer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guide: Diagnosis and treatment of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
2. Wani S., Falk G.W., Post J., Yerian L., Hall M., Wang A., et al. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1179–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.055
3. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M., Cumings M.D., Wong R.K., Vasudeva R.S., et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1670–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.030
4. Duits L.C., Phoa K.N., Curvers W.L., Kate F.J.W.T., Meijer G.A., Seldenrijk C.A., et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2015;64(5):700–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307278
5. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Eng J Med*. 2009;361(26):2548–56. DOI: 10.1056/NEJMc0902173
6. Rastogi A., Puli S., El-Serag H.B., Bansal A., Wani S., Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: Meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(3):394–8. DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.019
7. Wang K.K., Sampliner R.E.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated Guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):788–97. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x
8. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K., Ang Y., Jin-Yong Kang J., Watson P., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
9. Takubo K., Aida J., Naomoto Y., Sawabe M., Arai T., Shiraishi H., et al. Cardiac rather than intestinal type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2009;40(1):65–74. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.008
10. Emura F., Chandrasekar V.T., Hassan C., Armstrong D., Messmann H., Arantes V., et al. Rio de Janeiro Global Consensus on landmarks, definitions, and classifications in Barrett's esophagus: World Endoscopy Organization Delphi Study. *Gastroenterology*. 2022;163(1):84–96.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.022
11. Lavery D.L., Martinez P., Gay L.J., Cereser B., Novelli M.R., Rodriguez-Justo M., et al. Evolution of esophageal adenocarcinoma from metaplastic columnar epithelium without goblet cells in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2016;65(6):907–13. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310748
12. Levine D.S., Haggitt R.C., Blount P.L., Rabino-vitch P.S., Rusch V.W., Reid B.J. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993;105(1):40–50. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90008-z
13. Kariv R., Plessec T.P., Goldblum J.R., Bronner M., Oldenburgh M., Rice T.W., et al. The Seattle protocol does not more reliably predict the detection of cancer at the time of esophagectomy than a less intensive surveillance protocol. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):653–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.024
14. Sharma P., McQuaid K., Dent J., Fennerty B.M., Sampliner R., Spechler S., et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago workshop. *Gastroenterology*. 2004;127(1):310–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.010
15. Abrams J., Kapel R., Lindberg G., Saboorian M., Gentia R., Neugut A., et al. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(7):736–742. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.027
16. Visrodia K., Singh S., Krishnamoorthi R., Ahlquist D.A., Wang K.K., Iyer P.G., et al. Magnitude of missed esophageal adenocarcinoma after Barrett's esophagus diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(3):599–607. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.040
17. Sharma P., Bergman J.J., Goda K., Kato M., Messmann H., Alsop B.R., et al. Development and validation of a classification system for detecting esophageal dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. *Gastroenterology*. 2016;150(3):591–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.037
18. Kandiah K., Chedgy F.J.Q., Subramaniam S., Longcroft-Wheaton G., Bassett P., Repici A., et al. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: The Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut*. 2018;67(12):2085–91. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314512
19. Белова Г.В., Руденко О.С. Эндоскопическая анатомия пищеводно-желудочного перехода в норме, при диафрагмальных грыжах и цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;144(8):52–4. [Belova G.V., Rudenko O.S. Endoscopic anatomy of esophageal-gastric junction was normal, when hiatus hernias and cylindrical metaplasia of esophageal mucosa. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;144(8):52–4. (In Russ.)]
20. Sharma P., Dent J., Armstrong D., Bergman J.G.H.M., Gossner L., Hoshihara Y., et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C&M criteria. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1392–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.032
21. Inoue H., Fujiyoshi Y., Abad M.R.A., Rodriguez de Santiago E., Sumi K., Iwaya Y., et al. A novel endoscopic assessment of the gastroesophageal junction for the prediction of gastroesophageal reflux disease: A pilot study. *Endosc Int Open*. 2019;7(11):E1468–73. DOI: 10.1055/a-0990-9737
22. Inoue H., Shimamura Y., Rodriguez de Santiago E., Kobayashi Y., Ominami M., Fujiyoshi Y., et al. Diagnostic performance of the endoscopic pressure study integrated system (EPSIS): A novel diagnostic tool for gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy*. 2019;51(8):759–62. DOI: 10.1055/a-0938-2777
23. Weusten B., Bisschops R., Coron E., Ribeiro M., Dumonceau J.M., Esteban L.M., et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy*. 2017;49(2):191–8. DOI: 10.1055/s-0042-122140
24. Ивашкин В.Т., Маев В.И., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Maev V.I., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95

Сведения об авторах

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: efedo@mail.ru;

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Шидий-Закруа Альбина Владимировна* — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: fresco89@mail.ru

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Михалева Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; директор Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: mikhalevalm@yandex.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Масленкина Ксения Сергеевна — кандидат медицинских наук, сотрудник патолого-анатомического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: ksusha-voi@yandex.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Линденберг Александр Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: aalind@mail.ru;

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6228-5606>

Information about the authors

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Head of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: efedo@mail.ru;

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Albina V. Shidii-Zakrua* — Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: fresco89@mail.ru

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Liudmila M. Mikhaleva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department; Director, Avtsyn Research Institute of Human morphology, Petrovsky National Research Centre of surgery.

Contact information: mikhalevalm@yandex.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Ksenia S. Maslenkina — Cand. Sci. (Med.), specialist of the pathology department, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human morphology, Petrovsky National Research Centre of surgery.

Contact information: ksusha-voi@yandex.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Aleksandr A. Lindenberg — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Surgeon, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: aalind@mail.ru;

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6228-5606>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Селезнев Денис Евгеньевич — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист; научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий эндоскопическим отделением Клиники «К+31». Контактная информация: seleznev@k31.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-089X>

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы. Контактная информация: valeriakai@mail.ru; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Партенадзе Тамуна Амирановна — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: tmnfrt@gmail.com; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7454-6951>

Denis E. Seleznev — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Endoscopy Department, Clinic “K+31”. Contact information: seleznev@k31.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-089X>

Valeria O. Kaybysheva — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Gastroenterologist, City Clinical Hospital N 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department. Contact information: valeriakai@mail.ru; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Tamuna A. Partenadze — Postgraduate, Department of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University. Contact information: tmnfrt@gmail.com; 117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7454-6951>

Поступила: 08.09.2023 Принята: 12.11.2023 Опубликовано: 29.02.2024
Submitted: 08.09.2023 Accepted: 12.11.2023 Published: 29.02.2024



Diagnosis of Columnar Metaplasia of the Esophageal Mucosa in Patients with Complicated Gastroesophageal Reflux Disease

Evgeny D. Fedorov^{1,2}, Albina V. Shidii-Zakrua^{1,2*}, Liudmila M. Mikhaleva^{1,3}, Ksenia S. Maslennikova^{2,3}, Aleksandr A. Lindenberg^{1,2}, Denis E. Seleznev^{1,4}, Valeria O. Kaybysheva^{1,2}, Tamuna A. Partenadze¹

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

³ Avotsyn Research Institute of Human Morphology, Petrovsky National Research Centre of Surgery, Moscow, Russian Federation

⁴ Clinic "K+31", Moscow, Russian Federation

Aim: to improve methods of diagnostics of esophageal mucosal forms of metaplasia and dysplasia in patients with complicated forms of gastroesophageal reflux disease (GERD) using multidisciplinary approach.

Material and methods. Overall, 131 patients aged 18 to 84 years (mean age — 55.8 ± 16.7 years) with confirmed diagnosis of GERD complicated by development of metaplasia of mucosa of distal esophagus were included in retro- and prospective study. At the prehospital stage the patients' complaints were estimated, anamnesis was taken. At the first stage of the diagnostic program all patients underwent detailed esophagogastroduodenoscopy in high resolution with white light. The region of esophageal mucosa with signs of metaplasia and determination of its prevalence was examined and evaluated with special attention. Ultrashort segment was revealed in 26 patients, short segment — in 47 patients, long segment of mucosal metaplasia was revealed in 58 patients. Then to reveal the signs of dysplasia we used specifying endoscopic methods: the structure of pitted and microvascular pattern was estimated in narrow spectral mode using BING classification system. If an irregular type of metaplasized epithelium structure was detected in the process of BING assessment, the areas suspicious for dysplasia were marked, followed by aim forceps biopsy from them. The next stage was staining of the metaplasized segment with 1.5 % ethanolic acid solution — acetowhitening. PREDICT classification system was used to evaluate the stained mucosal sections with metaplasia. Targeted forceps biopsy was performed from the altered areas that most quickly lost their coloring. The final stage of the diagnostic program in all patients was a forceps biopsy of the mucosa of the metaplastic segment according to the Seattle protocol, which requires increasing the number of fragments as the metaplastic segment lengthens in a "blind" biopsy. The biopsy material was stained with hematoxylin and eosin, and periodic acid Schiff reaction was performed in combination with alcianine blue according to the standard technique.

Results. Endoscopic examination in white light and evaluation of metaplasia extent revealed ultrashort segment (<1 cm) in 26/131 (19.9 %) patients; short segment (1–3 cm) — in 47/131 (35.9 %); long segment (> 3 cm) — in 58/131 (44.3 %) patients. Among the diagnostic techniques used, the BING and PREDICT classifications had the highest accuracy, sensitivity, and specificity (accuracy — 88.9 and 95.3 %, sensitivity — 90.5 and 91.3 %, and specificity — 86.7 and 100 %, respectively), which significantly exceeded the Seattle protocol also used in this work. The results showed a low level of specificity (31.2 %), accuracy (54.5 %), and sensitivity (76.8 %) of the Seattle protocol. The use of BING and PREDICT classifications provided marking of compromised zones, allowing targeted histological sampling.

Conclusions. The original study demonstrated the greatest sensitivity, specificity, and accuracy of PREDICT and BING methods in the diagnosis of metaplasia with signs of dysplasia in patients with complicated GERD. It is also important that the use of BING and PREDICT classification systems allows to reduce the number of biopsy samples in comparison with their unreasonably large number according to the Seattle protocol, thereby reducing mucosal and submucosal trauma of the esophagus and the risk of complications.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, GERD, esophageal metaplasia, dysplasia, PREDICT, BING, Barrett's esophagus, ultrashort segment, short segment, long segment

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

For citation: Fedorov E.D., Shidii-Zakrua A.V., Mikhaleva L.M., Maslenkina K.S., Lindenberg A.A., Seleznev D.E., Kaybysheva V.O., Partenadze T.A. Diagnosis of Columnar Metaplasia of the Esophageal Mucosa in Patients with Complicated Gastroesophageal Reflux Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-15-30>

Диагностика цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Е.Д. Федоров^{1,2}, А.В. Шидий-Закруа^{1,2*}, Л.М. Михалева^{1,3}, К.С. Масленкина^{2,3}, А.А. Линденберг^{1,2}, Д.Е. Селезнев^{1,4}, В.О. Кайбышева^{1,2}, Т.А. Партенадзе¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

³ Научно-исследовательский институт морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁴ Клиника «К+31», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: усовершенствовать диагностику разновидностей цилиндроклеточной метаплазии и дисплазии слизистой оболочки пищевода с применением мультидисциплинарного подхода и оптимизировать алгоритм лечения пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. В ретро- и проспективное исследование включен 131 пациент в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст — $55,8 \pm 16,7$ года) с подтвержденным диагнозом ГЭРБ и развитием цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки дистального отдела пищевода. На догоспитальном этапе оценены жалобы пациентов, произведен сбор анамнеза. На первом этапе диагностической программы всем пациентам выполнен детальный осмотр пищевода при эзофагогастродуоденоскопии в белом свете с высоким разрешением с оценкой участков слизистой оболочки пищевода с признаками метаплазии, определением ее распространенности. С целью выявления признаков дисплазии использованы уточняющие эндоскопические методики: в узкоспектральном режиме оценена структура ямочного и микрососудистого рисунка с применением классификационной системы BING. При обнаружении нерегулярного типа структуры метаплазированного эпителия в процессе оценки по системе BING намечены участки, настораживающие в отношении наличия дисплазии, с последующей прицельной щипцовой биопсией из них. Следующим этапом произведено окрашивание метаплазированного сегмента 1,5 %-ным раствором уксусной кислоты — ацетобеление. Для оценки окрашенных участков слизистой оболочки с метаплазией применена классификационная система PREDICT. Из измененных участков, наиболее быстро утративших окраску, выполнена прицельная щипцовая биопсия. Завершающим этапом диагностической программы у всех пациентов стала щипцовая биопсия слизистой оболочки метаплазированного сегмента по Сизтлскому протоколу, требующему увеличения числа фрагментов по мере удлинения сегмента метаплазии при выполнении биопсии «вслепую». Полученный при биопсии материал окрашен гематоксилином и эозином, проведена ШИК-реакция в сочетании с альциановым синим по стандартной методике.

Результаты. При эндоскопическом осмотре в белом свете и оценке протяженности цилиндроклеточной метаплазии ультракороткий сегмент (менее 1 см) выявлен у 26/131 (19,9 %) пациентов; короткий сегмент (от 1 до 3 см) — у 47/131 (35,9 %); длинный сегмент (более 3 см) — у 58/131 (44,3 %) пациентов. Среди применяемых диагностических методик наибольшей точностью, чувствительностью и специфичностью обладали классификации BING и PREDICT (точность — 88,9 и 95,3 %, чувствительность — 90,5 и 91,3 %, специфичность — 86,7 и 100 % соответственно), что существенно превосходит аналогичные показатели Сизтлского протокола. Использование классификаций BING и PREDICT обеспечило маркировку компрометированных участков, позволяя прицельно выполнять забор материала для гистологического исследования.

Выводы. Настоящее исследование продемонстрировало наибольшую чувствительность, специфичность и точность классификации PREDICT и BING в диагностике цилиндроклеточной метаплазии с признаками дисплазии у пациентов с осложненным течением ГЭРБ, возможность ограничить количество биоптатов, тем самым снижая травматизацию слизистой оболочки пищевода и риск развития искусственных нежелательных последствий.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, цилиндроклеточная метаплазия, дисплазия, PREDICT, BING, пищевод Баррета, ультракороткий сегмент, короткий сегмент, длинный сегмент

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Федоров Е.Д., Шидий-Закруа А.В., Михалева Л.М., Масленкина К.С., Линденберг А.А., Селезнев Д.Е., Кайбышева В.О., Партенадзе Т.А. Диагностика цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода у пациентов с осложненным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):15–30. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-15-30>

Introduction

Columnar metaplasia of the esophageal epithelium complicates the course of gastroesophageal reflux disease (GERD) in 10–15 % of patients [1]. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) allows the primary detection of columnar metaplasia proximal to the esophageal-gastric junction in patients with clinical manifestations of GERD in the range from 0.5 to 1 % [2]. In the absence of complaints characteristic of GERD, columnar metaplasia is detected in 0.36 % of cases when performing an elective EGD for other indications or during emergency diagnosis of gastrointestinal bleeding (GIB) in particular [3].

The risk of esophageal adenocarcinoma in patients with columnar metaplasia without dysplasia is 0.12–0.33 %, increasing to 1.83–9.1 % in patients with low-grade dysplasia [4]. Several authors range the risk of malignancy in patients with confirmed severe dysplasia from 19 to 60 % [5, 6], and Japanese specialists attribute severe neoplasia to early cancer. A short segment (from 1 to 3 cm) and a long segment (over 3 cm) of intestinal type columnar metaplasia, unconditionally interpreted by all experts as the “true” Barrett’s esophagus, antecede the esophageal adenocarcinoma, increasing the risk of its development by 30–125 times [7]. For the Caucasian race, this statement is true. The British Clinical Guidelines suggested not to specify the “ultra-short segment of Barrett’s esophagus” as a concept [8]. This approach has found numerous supporters also because of the difficulty to distinguish a normal high-amplitude Z-line from ultrashort tongues of columnar metaplasia in EGD. However, not all experts fully agree with this opinion, since up to 49 % of esophageal adenocarcinomas in Japan develop precisely from the ultrashort segment of the columnar metaplasia [9]. The Global Consensus on Landmarks, Definitions, and Classifications in Barrett’s Esophagus, approved at the World Congress in Rio de Janeiro in 2020 and published in 2022 [10] defined Barrett’s esophagus as a columnar-lined esophagus confirmed with intestinal metaplasia on biopsy, extending at least 1 cm above the gastro-esophageal junction. Of note, 10 % of the world’s leading experts voted against this definition, as the gastric-type columnar esophageal metaplasia, including that less than 10 mm long, can transform into esophageal adenocarcinoma, although much less frequently [11].

Intestinal metaplasia and dysplasia are focal and distribute in the segment of columnar

metaplasia heterogeneously, complicating their verification using forceps biopsy. To solve this problem, the Seattle Protocol was developed in 2000 for “screening” biopsies in patients with suspected Barrett’s esophagus [12]. However, it can miss areas of intestinal metaplasia and neoplasia, even with strict adherence to the biopsy technique; the protocol itself is quite invasive and time-consuming, both for the material obtaining and the slides pathological studying [13, 14]. Even in countries with a developed healthcare system, the Seattle Protocol is observed only in 26–77 % of patients [15, 16], which forces us to seek more reliable diagnostic methods.

High-resolution EGD in white and narrow light spectrum (NBI) has become a promising area for detecting foci of intestinal metaplasia and dysplasia in recent years. With the developing this high-tech endoscopic equipment and the beginning of its use for predicting histology in columnar-lined esophagus, criteria were developed for interpreting a high-definition endoscopic picture got under intravital blue-green light illumination of tissues, resulting in BING (Barrett International NBI Group) classification in 2016. BING has shown high accuracy of 85 %, 80 % sensitivity, 88 % specificity, 81 % positive predictive power, and 88 % negative predictive power in the hands of the authors [17]. To improve the visualization of the microstructure of the surface of the segment of columnar metaplasia and the detection of neoplasia sites, chromoendoscopy with 1.5 % acetic acid solution was proposed. The data allowed setting the PREDICT classification in 2017 [18], which significantly increased the sensitivity of endoscopic diagnosis of neoplasia in the segment of columnar esophagus. The optical magnification of the endoscopic image ($\times 70$ – 80) in close focus mode provides an even more detailed characterization of the pathological areas identified during esophagoscopy, and accordingly increases the sensitivity, specificity, and accuracy of endoscopic diagnosis.

Endoscopic diagnosis of columnar metaplasia of the esophagus, and especially the detection of intestinal metaplasia and neoplasia, remains challenging even for specialized reference centers [19]. High-resolution EGD with magnification, virtual and real chromoendoscopy, supported by BING and PREDICT classifications, significantly improve the accuracy of diagnosis of columnar metaplasia, intestinal metaplasia, and early neoplasia; reduce the study time, lower the diagnostic errors; improve the management and

treatment algorithm for the patients with columnar metaplasia of the esophagus [17]. But they require careful validation and verification in real clinical practice. Rapidly developing medical decision support systems (artificial intelligence) also need carefully verified endo-morphological big data for the effective training of neural networks and subsequent analysis of video images.

The aim of the study was to improve the diagnosis of varieties of columnar metaplasia and dysplasia of the esophageal epithelium using a multidisciplinary approach and to optimize the treatment algorithm for patients with complicated GERD.

Material and methods

The study included 131 patients, 69 (52.7 %) men and 62 (47.3 %) women aged 18 to 84 years (mean age — 55.8 ± 16.7 years) who were examined and treated from January 2017 to September 2019 with a confirmed GERD complicated by the Barrett's columnar metaplasia of the distal esophagus (Table 1). An ultrashort segment of columnar metaplasia (< 1 cm) was detected in 26/131 (19.9 %) patients, short segment

(1–3 cm) — in 47/131 (35.9 %), and long segment (> 3 cm) — in 58/131 (44.3 %) patients. GERD and columnar metaplasia were verified before admission to the clinic in 46/131 (35.1 %) patients. In the remaining 85/131 (64.9 %) patients, columnar metaplasia was first detected during examination in the clinic, including 51/131 (38.9 %) persons with elective EGD. In another 34/131 (26.0 %) patients, columnar metaplasia was suspected/detected during emergency EGD performed in patients admitted to the hospital with a picture of gastrointestinal bleeding. In 31/34 (91.2 %) of them, gastrointestinal bleeding developed from chronic ulcers of the upper digestive tract (1 person — Forrest 1a, 4 — Forrest 1b, 2 — Forrest 2a, 4 — Forrest 2c, and 20 — Forrest 3), including that from peptic ulcers of the esophagus in 5 patients and Mallory — Weiss tears in 3/34 (8.8 %) patients. Combined endoscopic hemostasis was required and was successfully performed in 10 (29.4 %) of 34 patients, the rest were treated conservatively; there was no recurrence of gastrointestinal bleeding.

Table 1. Gender, age and main clinical symptoms in patients with GERD complicated by the development of columnar cell metaplasia of the distal esophagus

Таблица 1. Пол, возраст и основные клинические симптомы у пациентов с ГЭРБ, осложненной развитием цилиндрыклеточной метаплазии дистальной части пищевода

Characteristics Характеристика		All patients Все пациенты		Length of segment of glandular metaplasia Длина сегмента железистой метаплазии		p
		n = 131	ultrashort ультракороткий n = 26	short короткий n = 47	long длинный n = 58	
Age / Возраст		55.8 ± 16.7	52.1 ± 18.9	53.6 ± 15.7	59.4 ± 16.1	0.07
Gender / Пол	Male / Мужской	69 (52.7 %)	16 (61.5 %)	19 (40.4 %)	34 (58.6 %)	0.19
	Female / Женский	62 (47.3 %)	10 (38.5 %)	28 (59.6 %)	24 (41.4 %)	
Asymptomatic GERD Бессимптомная ГЭРБ		47 (35.9 %)	10 (38.5 %)	16 (34.0 %)	21 (36.2 %)	0.59
Esophageal manifestations of GERD Пищеводные проявления ГЭРБ		72 (55.0 %)	12 (46.2 %)	26 (55.3 %)	34 (58.6 %)	0.70
Heartburn / Изжога		72 (55 %)	12 (46.1 %)	26 (55.3 %)	34 (58.6 %)	0.93
Belching / Отрыжка		31 (23.7 %)	8 (30.8 %)	9 (19.1 %)	14 (24.1 %)	0.83
Painful swallowing / Одинофагия		10 (7.6 %)	1 (3.8 %)	2 (4.3 %)	7 (12.1 %)	0.03
Pain / Боль		48 (36.6 %)	11 (42.3 %)	15 (31.9 %)	22 (37.9 %)	0.67
Extraesophageal manifestations of GERD Внепищеводные проявления ГЭРБ		53 (40.5 %)	7 (26.9 %)	17 (36.2 %)	29 (50.0 %)	0.92
Cough at night / Кашель ночью		40 (30.5 %)	6 (23.1 %)	13 (27.7 %)	21 (36.2 %)	0.42
Ear pain / Оталгия		34 (26.0 %)	2 (7.7 %)	11 (23.4 %)	21 (36.2 %)	0.22
Laryngitis / Ларингит		9 (6.9 %)	1 (3.8 %)	4 (8.5 %)	4 (6.9 %)	0.51

Careful analysis of complaints and history of patients showed clinical manifestations of GERD in 84/131 (64.1 %) and their absence in 47/131 (35.9 %) patients (Table 1). Esophageal-derived symptoms characteristics of GERD were present in 72/131 (55.0 %) patients. Extraesophageal manifestations of GERD (cough at night, otalgia, and laryngitis) were found in 53/131 (40.5 %) patients, with increased prevalence of otalgia with the longer columnar metaplasia (7.7 % in the ultrashort segment, 23.4 % in the short segment, and 36.2 % in the long segment) (Table 1). In 41 (48.8 %) of 84 patients with clinical manifestations of GERD, its extraesophageal manifestations were combined with classical ones; in 31/84 (36.9 %) patients, only classical esophageal, and in 12/84 (14.3 %) patients, only extraesophageal symptoms were observed.

Endoscopic examination of the upper digestive tract was the leading method of intraluminal examination in patients with columnar metaplasia of the esophagus. EGD was performed in all patients using the EVIS EXERA III video endoscopic system and GIF-H180, GIF-H190, GIF-HQ190 endoscopes (“Olympus”, Japan). The studies were performed under intravenous anesthesia with the preservation of patients’ independent breathing. Preparation for the study included oral administration of defoamers (simeticone) and mucolytics (acetylcysteine). The first stage was an endoscopic examination in white light with high resolution, while clarifying the individual features of the topographic location of the esophagus and stomach. Special attention was paid to the detection of columnar metaplasia of the esophagus, and the presence or absence of changes in its structure. The extent of the columnar metaplasia was assessed under the Prague criteria [20]. When inflammatory changes in the esophagus were detected, no additional endoscopic studies were performed, including a biopsy from the segment of columnar metaplasia. All these patients received conservative antisecretory therapy under the supervision by a gastroenterologist for 6–8 weeks and only after complete elimination of reflux esophagitis and epithelialization of erosions and ulcers they underwent repeated in-depth endoscopic examination.

The clarifying endoscopic techniques were based on the from-simple-to-complex principle. Following a thorough examination in white light, the mucous membrane of the metaplastic segment was examined in a narrow light spectrum. The structure of the pit-like and microvascular pattern was evaluated using the BING classification

system, dividing the microstructure of the metaplastic mucosa into two principal types: regular (without dysplasia) and irregular (characteristic of dysplasia or adenocarcinoma of the esophagus). When detecting an irregular type of microstructure, we selected the most altered areas of the metaplastic mucosa for subsequent targeted forceps biopsy under the BING system. After examination in the NBI mode, the acetowhitening stage was performed, a staining of the metaplastic segment with 1.5 % acetic acid solution. The PREDICT classification system was used to assess the changes. Acetowhitening emphasizes the structure of the pit-like pattern of the columnar epithelium, accentuating the structure of irregular areas (in particular, with dysplastic epithelium). It is also important that the areas of neoplasia are freed from acetowhitening much earlier than the surrounding metaplastic epithelium. They look pink or red on a white background, and it was from these pathological areas that a targeted forceps biopsy was performed. At the end of the diagnostic program, after a targeted biopsy under the PREDICT and BING classification systems, a forceps biopsy was performed under the Seattle protocol from four points evenly spaced at each level of the segment of the columnar metaplasia in increments of one (with previously identified dysplasia) or two centimeters. We did not adjust the biopsy points, depending on the results of virtual and real chromoendoscopy.

Intravital pathologic and anatomical examination. The biopsy fragments were fixed in a buffered neutral 10 % formalin, processed in a standard histological manner, and embedded in paraffin blocks. Histological 3–4 microns’ thick slices were prepared using “Sacura” rotary microtomes and stained with hematoxylin and eosin. Immunohistochemical (IHC) study was performed with antibodies to MUC2, MUC5AC, MUC6, p16, p53, Ki67, cyclin D1, β -catenin, and AMACR (alpha-methylacyl coenzyme A racemase) out using immunostainers “Leica Bond maX” (Germany) and “Ventana Bench Mark Ultra” (USA). The IHC with these antibodies was interpreted considering the location of positive cells (in the surface epithelium or in crypts, within or outside dysplastic areas) by counting both the number of stained epithelial cells per 100 cells in 10 fields of view ($\times 400$) and the intensity of staining. The quantitative results were expressed as a percentage. The expression was assessed semi-quantitatively in points, where 0 is expression in 0–4 %, +1 – in 5–50 %, +2 –

in 51–75 %, and +3 – in >75 % of the cells. For Ki67, the expression was estimated as 0 in 0–20 %, +1 – in 21–50 %, +2 – in 51–75 %, and +3 – in > 75 % of the cells. The intensity of marker expression was estimated in points, where 0 is lack of expression, 1 is weak cell staining, 2 is moderate staining, and 3 is intense (bright) cell staining.

In cases of intestinal metaplasia, the density of goblet cells in the glands was calculated by morphometry, with less than 5 % of goblet cells from all epithelial cells in the glands, patients were assigned to a subgroup with single goblet cells; from 5 to 50 % – to a low-density subgroup; and over 50 % – to a high-density subgroup.

Statistical data processing. The data analysis was performed using the R 3.6.3 environment for statistical computing (“R Foundation for Statistical Computing”, Austria) with additional packages epiR 1.0-14, irr 0.84.1, and emmeans 1.4.8. Descriptive statistics for categorical variables are presented in absolute and relative frequencies (percentages, %), and that for quantitative ones is as mean (standard deviation) and median (1st and 3rd quartiles). To study the relationship of categorical variables, the χ^2 and the exact Fisher tests were used, the association was significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

The results of the “primary” endoscopic examination of the esophagus and the cardia zone in high-resolution white light and the benign changes found are presented in Table 2. Of note, 57.3 % (75/131) of the patients were diagnosed with a hiatal hernia, and 80.9 % (106/131) had endoscopic signs of cardia insufficiency confirmed by X-ray, high-resolution manometry, or pH impedancemetry. H. Inoue et al. and our comparative studies have proved that an endoscopic assessment of the topographic, anatomical, and functional state of the cardia zone is appropriate and reliable under adequate anesthesia and technically competent EGD [21, 22]. These anatomical and functional disorders were more common in patients with a long segment of columnar metaplasia. No signs of erosive reflux esophagitis at the time of primary EGD were found in 59/131 (45.0 %) patients. In the remaining 72/131 (55.0 %) patients, it manifested with varying severity, including esophageal ulcers in 14/131 (10.7 %) patients (Table 2).

Gastrointestinal bleeding from esophageal ulcers was detected in 5/131 (3.8 %) patients.

Both severe reflux esophagitis (grades C and D under the Los Angeles classification) and peptic ulcers were more common in patients with a long segment of Barrett’s metaplasia. Short strictures in the lower third of the esophagus, requiring balloon dilation, were found in 2/131 (1.5 %) patients.

The presence of columnar cell metaplasia of the esophagus, as well as its extent, were convincingly confirmed by an in-depth study. The ultrashort segment of columnar metaplasia (< 1 cm) was significantly differentiated from the high amplitude Z-line in 26/131 (19.8 %) patients, the short segment of columnar cell metaplasia (1–3 cm) was diagnosed in 47/131 (35.9 %) patients, and the long segment (> 3 cm) in 58/131 (44.3 %) patients (Table 3). The recommendations of the British Society of Gastroenterology states any segment of a columnar metaplasia over 1 cm long as Barrett’s esophagus, regardless of the presence or absence of intestinal metaplasia [11]. At this stage, we could diagnose Barrett’s esophagus in 105/131 (80.2 %) patients without an intravital pathological study in search of intestinal metaplasia. Of course, we did not do this before confirming intestinal metaplasia in biopsies, in strict accordance with the latest European [23] and national clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Barrett’s esophagus [24].

The results of an endoscopic examination of patients in virtual (NBI, BING assessment) and real (1.5 % acetic acid, PREDICT assessment) chromoendoscopy are shown in Table 4. The uneven nature of the pit-like and microvascular pattern in the zone of columnar metaplasia under the BING system (Fig. 1A) was significantly more prevalent in patients with a long segment of columnar metaplasia ($p = 0.0118$ and $p = 0.007$). Similar differences in the pit-like pattern were determined by the PREDICT ($p = 0.0116$).

Accelerated local loss of acetowhitening (Fig. 1B, 2) was detected in 23 (39.7 %) patients with a long segment, only in 9 (19.2 %) patients with a short segment and in 4 (15.4 %) of those with ultrashort segment ($p = 0.005$).

Under the Seattle Protocol, 716 fragments of metaplastic mucosa were taken from 131 patients; an average of 6.0 ± 3.0 fragments per patient (Table 5). The number of biopsies selected under the Seattle Protocol was significantly higher ($p = 0.0036$) than the targeted one after the assessment of segments of Barrett’s metaplasia under the BING ($p = 0.0063$) and PREDICT ($p = 0.0011$) classifications (Table 5).

Table 2. Benign changes in the esophagus and cardia identified during primary endoscopy, including assessment of the degree of esophagitis according to the Los Angeles classification

Таблица 2. Доброкачественные изменения пищевода и кардии, выявленные при первичной ЭГДС, включая оценку степени эзофагита по Лос-Анджелесской классификации

Identified changes <i>Выявленные изменения</i>	Length of segment of glandular metaplasia <i>Длина сегмента железистой метаплазии</i>			All patients <i>Все пациенты</i> <i>n = 131</i>
	ultrashort (< 1 cm) <i>ультракороткий (< 1 см)</i> <i>n = 26</i>	short (1–3 cm) <i>короткий (1–3 см)</i> <i>n = 47</i>	long (> 3 cm) <i>длинный (> 3 см)</i> <i>n = 58</i>	
Hiatal hernia <i>Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы</i>	13 (50.0 %)	24 (51.1 %)	38 (65.5 %)	75 (57.3 %)
Cardia insufficiency <i>Недостаточность кардии</i>	20 (76.9 %)	36 (76.6 %)	50 (86.2 %)	106 (80.9 %)
Columnar cell metaplasia without esophagitis <i>Цилиндроклеточная метаплазия без эзофагита</i>	25 (96.1 %)	30 (63.8 %)	4 (6.8 %)	59 (45.0 %)
Columnar cell metaplasia + Esophagitis A <i>Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит А</i>	6 (23.1 %)	6 (12.8 %)	10 (17.2 %)	22 (16.8 %)
Columnar cell metaplasia + Esophagitis B <i>Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит В</i>	4 (15.4 %)	11 (23.4 %)	11 (19.0 %)	26 (19.8 %)
Columnar cell metaplasia + Esophagitis C <i>Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит С</i>	1 (3.8 %)	3 (6.4 %)	7 (12.1 %)	11 (8.4 %)
Columnar cell metaplasia + Esophagitis D <i>Цилиндроклеточная метаплазия + Эзофагит D</i>	—	2 (4.3 %)	11 (19.0 %)	13 (9.9 %)
Peptic ulcer of the esophagus <i>Пептическая язва пищевода</i>	—	2 (4.3 %)	12 (20.7 %)	14 (10.7 %)
Gastrointestinal bleeding from an esophageal ulcer <i>Желудочно-кишечное кровотечение из язвы пищевода</i>	—	2 (4.2 %)	3 (5.1 %)	5 (3.8 %)
Esophageal stricture <i>Стриктура пищевода</i>	1 (3.8 %)	—	1 (1.7 %)	2 (1.5 %)

Table 3. Results of diagnosing the extent of columnar cell metaplasia of the esophagus according to endoscopy of the upper digestive tract

Таблица 3. Результаты диагностики протяженности цилиндроклеточной метаплазии пищевода по данным эндоскопии верхних отделов пищеварительного тракта

Characteristics of metaplasia <i>Характеристика метаплазии</i>	Length of segment of glandular metaplasia <i>Длина сегмента железистой метаплазии</i>			In total <i>Всего</i> <i>n = 131 (100 %)</i>
	ultrashort (< 1 cm) <i>ультракороткий (< 1 см)</i> <i>n = 26 (19.8 %)</i>	short (1–3 cm) <i>короткий (1–3 см)</i> <i>n = 47 (35.9 %)</i>	long (> 3 cm) <i>длинный (> 3 см)</i> <i>n = 58 (44.3 %)</i>	
Revealed before the visit to the clinic <i>Выявлена до обращения в клинику</i>	11 (42.3 %)	17 (36.2 %)	18 (31.0 %)	46 (35.1 %)
Revealed during elective endoscopy <i>Выявлена при плановой ЭГДС</i>	13 (50.0 %)	23 (48.9 %)	15 (25.9 %)	51 (38.9 %)
Revealed during emergency endoscopy <i>Выявлена при экстренной ЭГДС</i>	2 (7.7 %)	7 (14.9 %)	25 (43.1 %)	34 (26 %)

Table 4. Results of endoscopic assessment of columnar cell metaplasia of the esophagus according to the BING and PREDICT classifications depending on the length of the segment of metaplasia

Таблица 4. Результаты эндоскопической оценки цилиндроклеточной метаплазии пищевода по классификациям BING и PREDICT в зависимости от длины сегмента цилиндроклеточной метаплазии

Characteristics <i>Характеристика</i>	Length of the segment <i>Длина сегмента</i>			All patients <i>Все пациенты</i> <i>n = 131</i>
	ultrashort (< 1 cm) <i>ультракороткий (< 1 см)</i> <i>n = 26</i>	short (1–3 cm) <i>короткий (1–3 см)</i> <i>n = 47</i>	long (> 3 cm) <i>длинный (> 3 см)</i> <i>n = 58</i>	
Regular microstructure according to BING <i>Регулярная микроструктура по BING</i>	24 (92.3 %)	36 (76.6 %)	38 (65.5 %)	98 (74.8 %)
Irregular microstructure according to BING <i>Нерегулярная микроструктура по BING</i>	2 (7.7 %)	11 (23.4 %)	20 (34.5 %)	33 (25.2 %)
Regular pit-like pattern according to PREDICT <i>Регулярный ямочный рисунок по PREDICT</i>	21 (80.8 %)	38 (80.8 %)	36 (62 %)	95 (72.5 %)
Irregular pit-like pattern according to PREDICT <i>Нерегулярный ямочный рисунок по PREDICT</i>	5 (19.2 %)	9 (19.2 %)	22 (38 %)	36 (27.5 %)
Uniform loss of acetowhitening <i>Равномерная утрата ацетобеления</i>	22 (84.6 %)	38 (80.8 %)	35 (60.3 %)	95 (72.5 %)
Accelerated local loss of acetowhitening <i>Ускоренная локальная утрата ацетобеления</i>	4 (15.4 %)	9 (19.2 %)	23 (39.7 %)	36 (27.5 %)

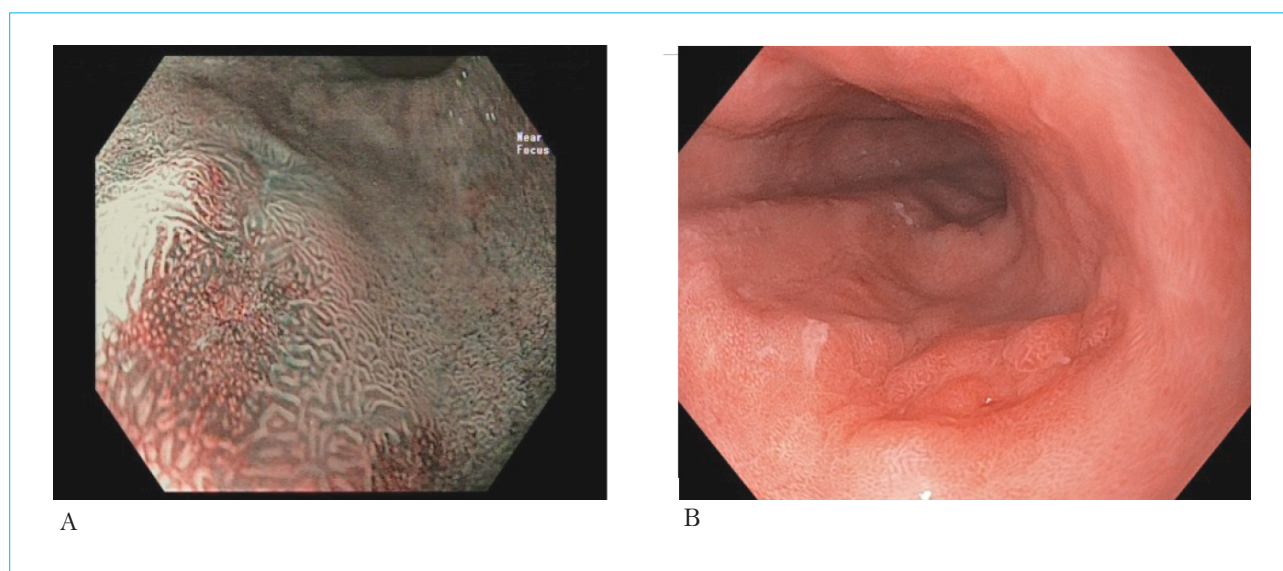


Figure 1. Barrett's esophagus (C11M11 according to Prague criteria). Type IIa+IIc esophageal adenoma with severe dysplasia: A — irregular microstructure of the formation in a narrow light spectrum mode according to BING; B — accelerated local loss of acetowhitening by the neoplasm

Рисунок 1. Пищевод Баррета (C11M11 по Пражским критериям). Аденома пищевода IIa+IIc типа с тяжелой дисплазией: А — нерегулярная микроструктура образования в режиме узкого спектра света по BING; В — ускоренная локальная утрата ацетобеления новообразованием



Figure 2. Short (C0M2) segment of glandular metaplasia of the esophagus. Esophageal adenoma type IIa with severe dysplasia: characteristic accelerated local loss of acetowhitening of the neoplasm

Рисунок 2. Короткий (C0M2) сегмент железистой метаплазии пищевода. Аденома пищевода IIa типа с тяжелой дисплазией: характерная ускоренная локальная утрата ацетобеления новообразованием

The morphological type of columnar metaplasia in patients with different segment lengths of metaplasia is shown in Table 6.

The pathomorphological and immunohistochemical studies (positive expression of Muc5AC and Muc6 with a negative expression of Muc2) showed a gastric type of metaplasia significantly more often in patients with ultrashort and short segment ($p = 0.0005$), and the intestinal type of metaplasia (presence of goblet cells in biopsies and positive expression of Muc2) in patients with a long segment ($p = 0.0008$). The prevalence of different types of metaplasia and the distribution of goblet cell density in intestinal metaplasia in patients with different segment lengths of columnar metaplasia were compared. With increasing segment length, the relative number of diagnosed cases of intestinal metaplasia increased: from 61.5 and 51.0 % in the ultrashort and short segments to 67.3 % in the long segment of columnar metaplasia (Fisher's exact criterion, $p < 0.0001$), with 95 % CI: 0.86–3.73 for odds ratio 1.79 (long/short segment; $p > 0.05$).

The type of columnar metaplasia, including depending on the length of the metaplastic segment, was detected with high-resolution

Table 5. Average number of biopsies taken from a segment of columnar cell metaplasia per patient

Таблица 5. Среднее количество биоптатов, взятых из сегмента цилиндроклеточной метаплазии у одного пациента

Biopsy sampling protocol Протокол забора биоптатов	Length of segment of columnar cell metaplasia Длина сегмента цилиндроклеточной метаплазии			All patients Все пациенты $n = 131$
	ultrashort (< 1 cm) ультракороткий (< 1 см) $n = 26$	short (1–3 cm) короткий (1–3 см) $n = 47$	long (> 3 cm) длинный (> 3 см) $n = 58$	
Seattle / Сизтлский	4.2 ± 0.8	4.3 ± 1.4	7.0 ± 3.0	6.0 ± 3.0
BING	1.4 ± 0.7	1.5 ± 0.8	2.2 ± 0.9	1.8 ± 1.0
PREDICT	1.5 ± 0.7	1.6 ± 0.7	2.2 ± 0.9	1.9 ± 1.0
Total biopsies Всего биоптатов	4.2 ± 2.1	7.1 ± 2.2	9.3 ± 3.8	8.7 ± 3.7

Table 6. The nature of columnar cell metaplasia depending on the length of its segment according to the results of endoscopic and morphological examinations

Таблица 6. Характер цилиндроклеточной метаплазии в зависимости от длины ее сегмента по результатам эндоскопического и морфологического исследований

Biopsy sampling protocol Протокол забора биоптатов	Length of segment of columnar cell metaplasia Длина сегмента цилиндроклеточной метаплазии			Total Всего n (%)
	ultrashort (< 1 cm) ультракороткий (< 1 см) $n = 26$	short (1–3 cm) короткий (1–3 см) $n = 47$	long (> 3 cm) длинный (> 3 см) $n = 58$	
Gastric type Желудочный тип	10 (38.5 %)	23 (49.0 %)	19 (32.7 %)	52 (39.7 %)
Intestinal type Кишечный тип	16 (61.5 %)	24 (51.0 %)	39 (67.3 %)	79 (60.3 %)
Total patients Всего больных	26 (19.8 %)	47 (35.9 %)	58 (44.3 %)	131 (100 %)

Table 7. Informativeness of endoscopic techniques in determining the type of columnar cell metaplasia of the esophagus depending on the length

Таблица 7. Информативность эндоскопических методик в определении типа цилиндроклеточной метаплазии пищевода в зависимости от длины

Characteristics Характеристика	Length of the segment / Длина сегмента			All patients Все пациенты
	ultrashort (< 1 cm) ультракороткий (< 1 см)	short (1–3 cm) короткий (1–3 см)	long (> 3 cm) длинный (> 3 см)	
Sensitivity Чувствительность	87.5 % (70.8; 87.5)	76.9 % (50.7; 93.1)	91.3 % (76.1; 98.2)	86.5 % (77.1; 92.9)
Specificity Специфичность	100.0 % (73.3; 100.0)	82.4 % (72.3; 88.5)	91.4 % (81.4; 96.0)	88.6 % (82.4; 92.8)
Accuracy Точность	92.3 % (71.7; 92.3)	80.9 % (66.4; 89.8)	91.4 % (79.3; 96.9)	87.8 % (80.3; 92.9)

endoscopic techniques with the 86.5 % sensitivity, 88.6 % specificity, and 87.8 % accuracy (Table 7).

Neoplasia in the segment of columnar metaplasia of the esophagus was found by the biopsy in 36/131 (27.5 %) patients, including esophageal adenocarcinoma in 4/131 (3.1 %) of them (Table 8). Immunohistochemical examination of dysplasia and adenocarcinoma samples showed a significant increase in the expression of markers of neoplastic progression (p16, p53, Ki67, cyclin D1, β -catenin, and AMACR) compared with fragments of columnar metaplasia without dysplasia. Dysplasia, including severe dysplasia, was found less frequently in patients with ultrashort and short segments of columnar metaplasia compared with patients with a long segment ($p = 0.0001$). Our results once again confirm the well-known predominance of oncological potential in the long segment of metaplasia. However, 10 % of the world's leading experts voted in a consensus against the definition of Barrett's

esophagus, ratified in 2020, from which the ultrashort segment of metaplasia was excluded [14]. We believe that a more detailed definition can reconcile the differences of the parties, explaining the motivation and consensus nature of the disease evaluation: "It is proposed to consider/call Barrett's esophagus only those varieties of columnar metaplasia of the distal esophagus epithelium with the reliably confirmed intestinal metaplasia and/or dysplasia exceeding 1 cm above the esophageal-gastric junction since it is these segments of metaplasia that are less likely to cause disagreement in the diagnostic process and are most dangerous in relation to transformation into esophageal adenocarcinoma". Of note, one our patient with an ultrashort segment of cardiac metaplasia was diagnosed with a highly differentiated adenocarcinoma, which once again emphasizes the need for a comprehensive examination of patients with an ultrashort segment of metaplasia. We emphasize that this generalizing endomorphological concept is reserved for all

Table 8. Results of morphological diagnosis of the nature of neoplasia (dysplasia) depending on the length of the segment of columnar cell metaplasia

Таблица 8. Результаты морфологической диагностики характера неоплазии (дисплазии) в зависимости от длины сегмента цилиндроклеточной метаплазии

Characteristics Характеристика	Length of segment of columnar cell metaplasia Длина сегмента цилиндроклеточной метаплазии			All patients Все пациенты <i>n</i> = 131
	ultrashort (< 1 cm) ультракороткий (< 1 см) <i>n</i> = 26	short (1–3 cm) короткий (1–3 см) <i>n</i> = 47	long (> 3 cm) длинный (> 3 см) <i>n</i> = 58	
Mild dysplasia Легкая дисплазия	4 (15.4 %)	3 (6.4 %)	20 (34.5 %)	27 (20.6 %)
Severe dysplasia Тяжелая дисплазия	—	1 (2.1 %)	4 (6.9 %)	5 (3.8 %)
Adenocarcinoma Аденокарцинома	1 (3.8 %)	—	2 (3.4 %)	3 (2.3 %)
Poorly differentiated adenocarcinoma Низкодифференцированная аденокарцинома	—	—	1 (1.7 %)	1 (0.8 %)
Total / Всего	5 (19.2 %)	4 (8.5 %)	27 (46.5 %)	36 (27.5 %)

variants of columnar metaplasia of the esophagus reliably diagnosed with EGD, regardless of their extent and structure. Certainly, Barrett's esophagus is the most threatening variant of columnar metaplasia.

Biopsy using the Seattle Protocol was performed in all examined patients, but only 9/131 (6.9 %) showed dysplastic changes in the distal esophagus as mild dysplasia in 8/9 patients and the severe in only 1/9 patients. Comparative characteristics of the studied classifications and biopsy techniques in the diagnosis of dysplasia are presented in Table 9. PREDICT and BING had the greatest accuracy, sensitivity, and specificity, significantly exceeding the similar indices of the Seattle Protocol. The Seattle Protocol showed a relatively low specificity, accuracy, and sensitivity in our study, compared to 58.8 % sensitivity, 100 % specificity, and 93 % accuracy found by its authors [15]. This discrepancy in the results is caused by the original methodology of the protocol itself. The protocol includes additional targeted biopsy from suspicious areas (!) in all cases except for sampling the mucous fragments from four quadrants of the esophagus along the entire length of glandular metaplasia with an interval of 2 cm (and with previously identified dysplasia with an interval of 1 cm), certainly improving the diagnosis of intestinal metaplasia and dysplasia. Our results once again emphasize the indisputable trend for a gradual abandonment of multiple random biopsies in favor of targeted biopsy, which is determined by high-resolution digital optics with magnification, chromoendoscopy, and the BING and PREDICT classification systems.

BING and PREDICT classifications, labeling of compromised sites, allows for the sampling of biopsy material from areas of the epithelium specific for dysplasia. Using BING and PREDICT in combination provides the maximum specificity (100 %) and increases sensitivity to 92.0 % and accuracy to 96.0 %. This approach significantly limits the number of biopsies compared to their unreasonably large number under the Seattle Protocol, reducing the mucosal and submucosal

trauma of the esophagus, the risk of artificial complications and fibrosis of the submucosal layer, hampering the future endoscopic resection of the mucous membrane of the esophagus, if indications arise.

We selected *the therapeutic and diagnostic tactics* for our patients with columnar metaplasia of the esophagus based on the risk stratification of esophageal adenocarcinoma [14] and the results of the examination. Following current clinical recommendations and common sense, we resected adenomas and early non-invasive adenocarcinomas of the esophagus through an endoscope in a single block; removed a segment of Barrett's metaplasia with dysplasia by ablation; and treated patients with columnar metaplasia without neoplastic changes conservatively with endoscopic follow-up and biopsy with frequency depended on the length of the columnar metaplasia and the presence/absence of intestinal metaplasia [15].

Surgical treatment as a radical robot-assisted Lewis surgery with the esophago-gastroanastomosis formation with gastric stem surgery was performed in 1 out of 131 (0.8 %) patients with invasive low-differentiated esophageal adenocarcinoma. When monitoring one year after surgery, no signs were found of the disease recurrence.

Endoscopic resection was performed in 8 out of 131 (6.1 %) patients, including 3 (2.3 %) patients with early esophageal adenocarcinoma and 5 (3.8 %) with esophageal adenoma with severe dysplasia. In 5 patients, tumors were removed by dissection of the submucosal layer (Fig. 3) and in 3 patients — by cap resection of the mucous membrane in a single block within healthy tissues. The pathological criteria considered the endoscopic resection a radical one.

After 6 months, all 8 patients underwent one-stage radiofrequency ablation (RF) (Fig. 4 A–C) of the remaining part of the metaplastic mucosa. In 6 out of 8 patients, complete re-epithelialization of the metaplasia segment with multilayer squamous epithelium was noted during endoscopic control. In 2 out of 8 patients, preserved small islets of Barrett's metaplasia were eliminated by

Table 9. Characteristics of the information content of methods for endoscopic diagnosis of dysplasia

Таблица 9. Характеристика информативности методов эндоскопической диагностики дисплазии

Methods Методы	Sensitivity Чувствительность	Specificity Специфичность	Accuracy Точность
Seattle protocol Сиэтлский протокол	76.8 %	31.2 %	54.5 %
BING	90.5 %	86.7 %	88.9 %
PREDICT	91.3 %	100 %	95.3 %

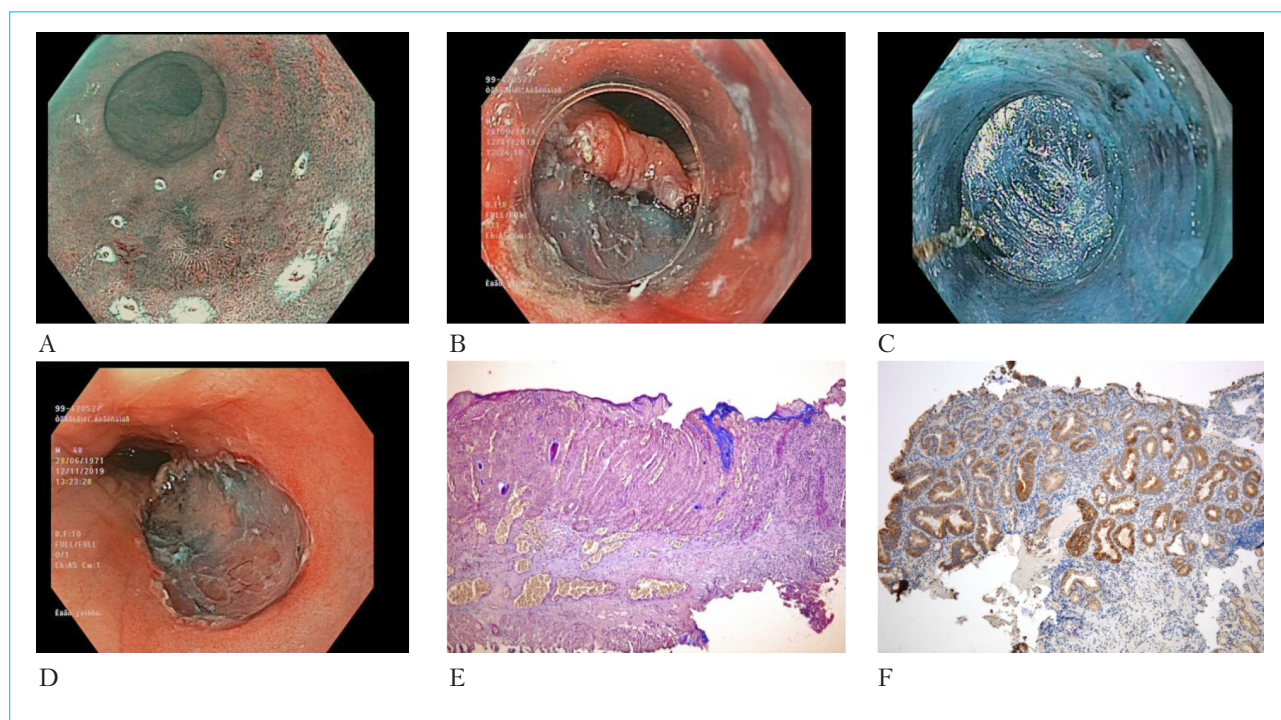


Figure 3. Barrett's esophagus (C11M11 according to the Prague criteria). Endoscopic resection of adenoma in the long segment of Barrett's esophagus using submucosal dissection: A — marking the boundaries of resection; B — primary incision and access to the submucosal layer under the tumor; C — stage of dissection in the submucosal layer; D — post-dissection wound; E — adenoma with severe dysplasia (PAS + Alcian blue, $\times 100$); F — cytoplasmic granular expression of AMACR (immunohistochemical study; $\times 100$)

Рисунок 3. Пищевод Баррета (C11M11 по Пражским критериям). Эндоскопическая резекция аденомы в длинном сегменте пищевода Баррета методом диссекции подслизистого слоя: А — разметка границ резекции; В — первичный разрез и доступ в подслизистый слой под новообразованием; С — этап диссекции в подслизистом слое; D — постдиссекционная рана; E — аденома с тяжелой дисплазией (ШИК-реакция + альциановый синий, $\times 100$); F — цитоплазматическая гранулярная экспрессия AMACR (иммуногистохимическое исследование; $\times 100$)

argon plasma coagulation (Fig. 4 D, E). At follow-up after 6 months, all patients showed complete re-epithelization of the esophageal segment of the Barrett's metaplasia with a multilayer non-keratinizing squamous epithelium (Fig. 4E).

Ablation of the entire segment of the Barrett's metaplasia (as an independent treatment, without preliminary resection of the mucous membrane) was performed in 16 more patients out of 131 (12.2 %) with mild dysplasia twice confirmed in biopsies. Initially, areas of dysplasia without an obvious neoplasm were found in biopsies from 25 out of 131 patients (19.1 %). All of them were prescribed conservative therapy with a double dose of proton pump inhibitors and a follow-up expert EGD after 3–6 months. Mild dysplasia was again confirmed in 14 out of 25 patients (56 %). Mild dysplasia was also detected in 2 out of 131 (1.5 %) patients with a long segment of columnar metaplasia 3 years after the initial diagnosis on the background of

conservative therapy. Endoscopic ablation of the metaplasia segment was performed in one-stage RF ablation in 9 out of 16 patients (56.25 %) and in two-stage by the argon plasma coagulation with a 1–1.5-months interval in 7 out of 16 patients (43.75 %). In control EGD performed 6 and 12 months after the intervention, all 16 patients showed epithelialization of the esophageal mucosa in the intervention area with a squamous epithelium. Only 1 out of 16 patients (6.25 %) who underwent argon plasma coagulation developed cicatricial changes in the esophagus without narrowing its lumen.

Conservative therapy was provided to 108 out of 131 (82.4 %) patients with columnar metaplasia without dysplastic changes, who underwent timely endoscopic and morphological control for 2 years. The therapy was effective in 106 out of 108 patients (98.1 %) and the gastroenterologist's follow-up continued. Mild dysplasia was detected in 2 out of 108 (1.8 %) patients with

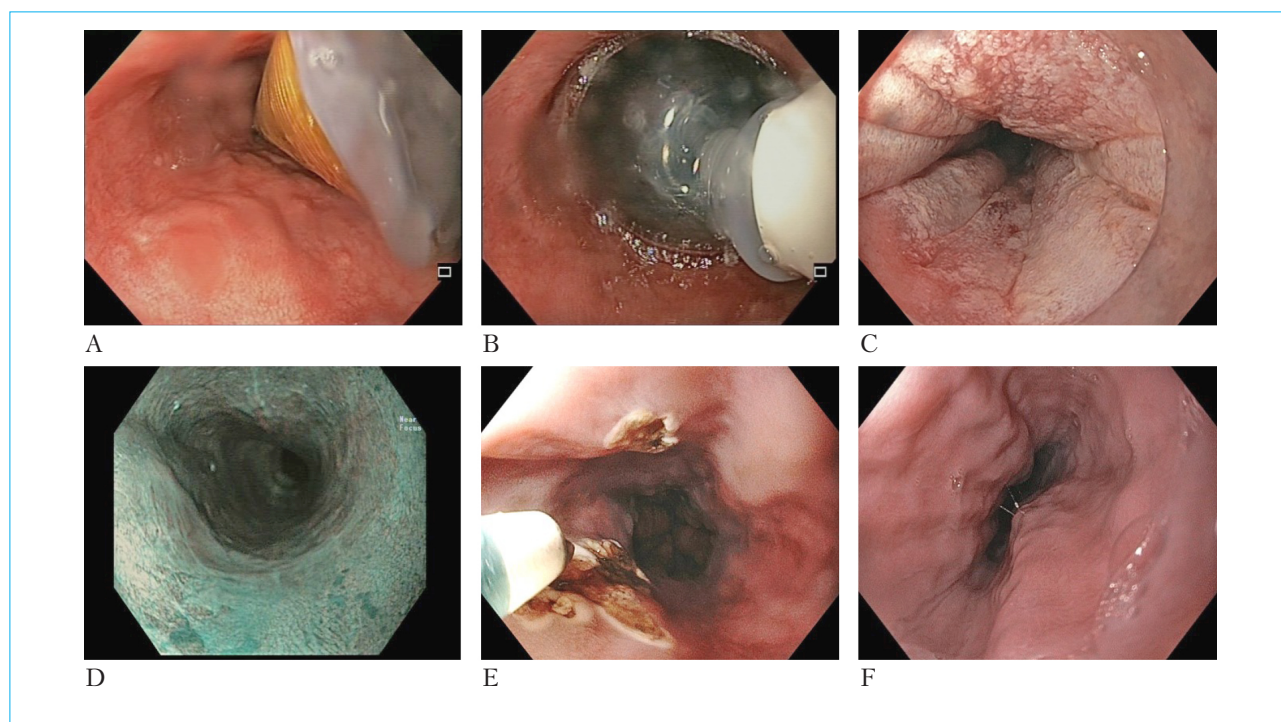


Figure 4. Ablation of a segment of Barrett's esophagus: A — positioning of the catheter for radiofrequency ablation; B — balloon inflation; C — mucous membrane after radiofrequency ablation; D — control examination; E — ablation of remaining islands of metaplasia using argon plasma coagulation method; F — complete replacement of the columnar cell epithelium of the esophagus with stratified squamous epithelium 6 months after ablation

Рисунок 4. Абляция сегмента пищевода Баррета: А — позиционирование катетера для радиочастотной абляции; В — раздувание баллона; С — слизистая оболочка после радиочастотной абляции; D — контрольное обследование; E — абляция сохранившихся островков метаплазии методом аргонно-плазменной коагуляции; F — полное замещение цилиндрического эпителия пищевода многослойным плоским через 6 месяцев после абляции

a long segment of Barrett's metaplasia during the follow-up. As noted above, these patients underwent ablation of the segment of the Barrett's metaplasia by the argon plasma coagulation. We have observed no cases of reverse development of metaplasia sites in the esophagus under the drug treatment.

Conclusion

A complex of high-resolution endoscopy in white and narrow light spectrum with magnification and chromoendoscopy allows not only to diagnose the metaplastic segment and its extent but also the type of columnar metaplasia with 87.8 % accuracy in patients with complicated

GERD and to predict the dysplasia in these patients with a 91.3 % sensitivity and a 100 % specificity. Targeted forceps biopsy in combination with morphological and immunohistochemical examination, with a higher reliability, comprising 96 % accuracy, 92 % sensitivity, and 98 % specificity, enables to diagnose varieties of columnar metaplasia and dysplasia of the esophageal mucosa compared with the Seattle protocol. Reliable diagnosis of the extent and type of columnar metaplasia of the esophageal epithelium and early detection of neoplastic changes ensure timely selection of adequate therapeutic tactics in various groups of patients with complicated GERD.

References / Литература

1. Shaheen N.J., Falk G.V., Ayer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guide: Diagnosis and treatment of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
2. Wani S., Falk G.W., Post J., Yerian L., Hall M., Wang A., et al. Risk factors for progression of low-grade dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2011;141(4):1179–86. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.055
3. Rex D.K., Cummings O.W., Shaw M., Cumings M.D., Wong R.K., Vasudeva R.S., et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1670–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2003.09.030
4. Duits L.C., Phoa K.N., Curvers W.L., Kate F.J.W.T., Meijer G.A., Seldenrijk C.A., et al. Barrett's oesophagus patients with low-grade dysplasia can be accurately risk-stratified after histological review by an expert pathology panel. *Gut*. 2015;64(5):700–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307278
5. Sharma P. Clinical practice. Barrett's esophagus. *N Eng J Med*. 2009;361(26):2548–56. DOI: 10.1056/NEJMc0902173
6. Rastogi A., Puli S., El-Serag H.B., Bansal A., Wani S., Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: Meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2008;67(3):394–8. DOI: 10.1016/j.gie.2007.07.019
7. Wang K.K., Sampliner R.E.; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated Guidelines 2008 for the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(3):788–97. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2008.01835.x
8. Fitzgerald R.C., di Pietro M., Ragunath K., Ang Y., Jin-Yong Kang J., Watson P., et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of Barrett's oesophagus. *Gut*. 2014;63(1):7–42. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-305372
9. Takubo K., Aida J., Naomoto Y., Sawabe M., Arai T., Shiraishi H., et al. Cardiac rather than intestinal type background in endoscopic resection specimens of minute Barrett adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2009;40(1):65–74. DOI: 10.1016/j.humpath.2008.06.008
10. Emura F., Chandrasekar V.T., Hassan C., Armstrong D., Messmann H., Arantes V., et al. Rio de Janeiro Global Consensus on landmarks, definitions, and classifications in Barrett's esophagus: World Endoscopy Organization Delphi Study. *Gastroenterology*. 2022;163(1):84–96.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.03.022
11. Lavery D.L., Martinez P., Gay L.J., Cereser B., Novelli M.R., Rodriguez-Justo M., et al. Evolution of esophageal adenocarcinoma from metaplastic columnar epithelium without goblet cells in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2016;65(6):907–13. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310748
12. Levine D.S., Haggitt R.C., Blount P.L., Rabino-vitch P.S., Rusch V.W., Reid B.J. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 1993;105(1):40–50. DOI: 10.1016/0016-5085(93)90008-z
13. Kariv R., Plessec T.P., Goldblum J.R., Bronner M., Oldenburgh M., Rice T.W., et al. The Seattle protocol does not more reliably predict the detection of cancer at the time of esophagectomy than a less intensive surveillance protocol. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(6):653–8. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.11.024
14. Sharma P., McQuaid K., Dent J., Fennerty B.M., Sampliner R., Spechler S., et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: The AGA Chicago workshop. *Gastroenterology*. 2004;127(1):310–30. DOI: 10.1053/j.gastro.2004.04.010
15. Abrams J., Kapel R., Lindberg G., Saboorian M., Genta R., Neugut A., et al. Adherence to biopsy guidelines for Barrett's esophagus surveillance in the community setting in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(7):736–742. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.027
16. Visrodia K., Singh S., Krishnamoorthi R., Ahlquist D.A., Wang K.K., Iyer P.G., et al. Magnitude of missed esophageal adenocarcinoma after Barrett's esophagus diagnosis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2016;150(3):599–607. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.040
17. Sharma P., Bergman J.J., Goda K., Kato M., Messmann H., Alsop B.R., et al. Development and validation of a classification system for detecting esophageal dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus using narrow-band imaging. *Gastroenterology*. 2016;150(3):591–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.037
18. Kandiah K., Chedgy F.J.Q., Subramaniam S., Longcroft-Wheaton G., Bassett P., Repici A., et al. International development and validation of a classification system for the identification of Barrett's neoplasia using acetic acid chromoendoscopy: The Portsmouth acetic acid classification (PREDICT). *Gut*. 2018;67(12):2085–91. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314512
19. Белова Г.В., Руденко О.С. Эндоскопическая анатомия пищеводно-желудочного перехода в норме, при диафрагмальных грыжах и цилиндроклеточной метаплазии слизистой оболочки пищевода. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;144(8):52–4. [Belova G.V., Rudenko O.S. Endoscopic anatomy of esophageal-gastric junction was normal, when hiatus hernias and cylindricity metaplasia of esophageal mucosa. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2017;144(8):52–4. (In Russ.)]
20. Sharma P., Dent J., Armstrong D., Bergman J.G.H.M., Gossner L., Hoshihara Y., et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: The Prague C&M criteria. *Gastroenterology*. 2006;131(5):1392–9. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.032
21. Inoue H., Fujiyoshi Y., Abad M.R.A., Rodriguez de Santiago E., Sumi K., Iwaya Y., et al. A novel endoscopic assessment of the gastroesophageal junction for the prediction of gastroesophageal reflux disease: A pilot study. *Endosc Int Open*. 2019;7(11):E1468–73. DOI: 10.1055/a-0990-9737
22. Inoue H., Shimamura Y., Rodriguez de Santiago E., Kobayashi Y., Ominami M., Fujiyoshi Y., et al. Diagnostic performance of the endoscopic pressure study integrated system (EPSIS): A novel diagnostic tool for gastroesophageal reflux disease. *Endoscopy*. 2019;51(8):759–62. DOI: 10.1055/a-0938-2777
23. Weusten B., Bisschops R., Coron E., Ribeiro M., Dumonceau J.M., Esteban L.M., et al. Endoscopic management of Barrett's esophagus: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) position statement. *Endoscopy*. 2017;49(2):191–8. DOI: 10.1055/s-0042-122140
24. Ивашкин В.Т., Маев В.И., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(4):75–95. [Ivashkin V.T., Maev V.I., Trukhmanov A.S., Baranskaya Ye.K., Dronova O.B., Zayratyants O.V., et al. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(4):75–95. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95

Information about the authors

Evgeny D. Fedorov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Clinical Head of the Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: efedo@mail.ru;

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Albina V. Shidii-Zakrua* — Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Endoscopist, Department of Endoscopic Surgery, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: fresco89@mail.ru

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Liudmila M. Mikhaleva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department; Director, Avtsyn Research Institute of Human morphology, Petrovsky National Research Centre of surgery.

Contact information: mikhalevalm@yandex.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Ksenia S. Maslenkina — Cand. Sci. (Med.), specialist of the pathology department, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department; Senior Researcher, Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human morphology, Petrovsky National Research Centre of surgery.

Contact information: ksusha-voi@yandex.ru;

119415, Moscow, Lobachevskogo str., 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Aleksandr A. Lindenberg — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Surgeon, City Clinical Hospital No. 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: aalind@mail.ru;

117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6228-5606>

Сведения об авторах

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: efedo@mail.ru;

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6036-7061>

Шидий-Закруа Альбина Владимировна* — научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-эндоскопист отделения эндоскопической хирургии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: fresco89@mail.ru

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9067-2641>

Михалева Людмила Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая патолого-анатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; директор Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: mikhalevalm@yandex.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>

Масленкина Ксения Сергеевна — кандидат медицинских наук, сотрудник патолого-анатомического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы; старший научный сотрудник лаборатории клинической морфологии Научно-исследовательского института морфологии человека им. академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: ksusha-voi@yandex.ru;

119415, г. Москва, ул. Лобачевского, 42.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8083-9428>

Линденберг Александр Алексеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: aalind@mail.ru;

117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-6228-5606>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Denis E. Seleznev — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Researcher, Research Laboratory of Surgical Gastroenterology and Endoscopy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Head of the Endoscopy Department, Clinic «K+31».

Contact information: seleznev@k31.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-089X>

Valeria O. Kaybysheva — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Gastroenterologist, City Clinical Hospital N 31 named after Academician G.M. Savelyeva of Moscow City Health Department.

Contact information: valeriakai@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Tamuna A. Partenadze — Postgraduate, Department of Hospital Surgery No. 2, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: tmnfrt@gmail.com;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7454-6951>

Селезнев Денис Евгеньевич — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист; научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий эндоскопическим отделением Клиники «К+31».

Контактная информация: seleznev@k31.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3269-089X>

Кайбышева Валерия Олеговна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-гастроэнтеролог ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31 им. академика Г.М. Савельевой» Департамента здравоохранения города Москвы.

Контактная информация: valeriakai@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0114-3700>

Партенадзе Тамуна Амирановна — аспирант кафедры госпитальной хирургии № 2 ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: tmnfrt@gmail.com;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-7454-6951>

Submitted: 08.09.2023 Accepted: 12.11.2023 Published: 29.02.2024
Поступила: 08.09.2023 Принята: 12.11.2023 Опубликовано: 29.02.2024



Иммунологическая ремиссия как основание для снижения доз иммуносупрессоров при аутоиммунном гепатите: результаты моноцентрового наблюдательного исследования

А.О. Бугверов^{1,2*}, С.В. Коблов¹, П.О. Богомолов¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

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

Цель исследования: оценить роль нормализации показателей гуморального иммунитета для решения вопроса о снижении дозы или отмены иммуносупрессоров у пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ).

Пациенты и методы. Проанализированы данные 47 больных АИГ, получавших иммуносупрессивную терапию в период с апреля 2001 по август 2023 г.: 10 мужчин (21 %) и 37 женщин (79 %); средний возраст — 37 (17–66) лет. Период наблюдения составил от 10 до 180 месяцев. АИГ 1-го типа диагностирован у 37 пациентов, 2-го типа — у 7, серонегативный АИГ — у 3 пациентов. Диагноз устанавливался согласно балльной системе IAHG. С целью подтверждения диагноза биопсия печени выполнена 17 пациентам, гистологическая картина АИГ выявлена у всех. Наиболее часто применялась комбинация преднизолона и азатиоприна — у 25 пациентов (53,2 %), а также метилпреднизолона и азатиоприна — у 8 пациентов (17 %).

Результаты. У части пациентов при снижении иммуносупрессивной терапии ниже рекомендуемой дозы развился рецидив заболевания (группа 1), у другой — ремиссия сохранялась (группа 2). Концентрация гамма-глобулинов у пациентов группы 1 была 22,5 мг %, в группе 2 — 17,95 мг % ($p = 0,00055$). Уровень IgG после достижения ремиссии в группе 1 составил 1709,7 мг/дл, в группе 2 — 1381,7 мг/дл ($p = 0,000001$). Срок нормализации АЛТ в группе 1 был 2,14 мес., в группе 2 — 1,47 мес. ($p = 0,037$); сроки нормализации АСТ в группе 1 составили 2,22 мес., в группе 2 — 1,48 мес. ($p = 0,026$).

Выводы. Нормализация показателей гуморального иммунитета, а также быстрая нормализация АЛТ и АСТ могут рассматриваться в качестве маркеров поддержания ремиссии АИГ при снижении доз иммуносупрессоров ниже стандартных, а у отдельных пациентов — возможности отмены иммуносупрессивной терапии. Это позволит снизить риск развития нежелательных явлений и повысит приверженность к проводимой терапии. Мы предлагаем ввести в клинический лексикон термин «иммунологическая ремиссия», которая, наряду с биохимической и гистологической ремиссиями, выступает в качестве предиктора стойкой ремиссии АИГ.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, лечение, ремиссия, рецидив, гамма-глобулины, иммуноглобулин G

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бугверов А.О., Коблов С.В., Богомолов П.О. Иммунологическая ремиссия как основание для снижения доз иммуносупрессоров при аутоиммунном гепатите: результаты моноцентрового наблюдательного исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):31–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-31-36>

Immunological Remission as a Basis for Dose Reduction of Immunosuppressors in Autoimmune Hepatitis: Results of Monocenter Surveillance Study

Alexey O. Bueverov^{1,2*}, Sergei V. Koblov¹, Pavel O. Bogomolov¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

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

Aim of the study: evaluate the role of normalization of humoral immunity to address dose reduction or discontinuation of immunosuppressors in patients with autoimmune hepatitis (AIH).

Patients and methods. The data of 47 patients with AIH who received immunosuppressive therapy from April 2001 to August 2023 were analyzed: 10 men (21 %), 37 women (79 %); the average age was 37 (17–66) years. The fol-

low-up period was 10–180 months. Type 1 AIH was diagnosed in 37 patients, type 2 AIH — in 7 patients, seronegative AIH — in 3 patients. The diagnosis was established according to the IAHG point system. To confirm the diagnosis, a liver biopsy was performed in 17 patients, a histological picture of AIH was detected in all of them. The most used combination was prednisolone and azathioprine — in 25 patients (53.2 %), as well as methylprednisolone and azathioprine — in 8 patients (17 %).

Results. In some patients, when the immunosuppressive therapy decreased below the recommended dose, a relapse of the disease developed (Group 1), and in others, remission persisted (Group 2). The concentration of gamma-globulins in patients of Group 1 was 22.5 mg%, in Group 2 — 17.95 mg% ($p = 0.00055$). IgG level after achieving remission in Group 1 was 1709.7 mg/dL, in Group 2 — 1381.7 mg/dL ($p = 0.000001$). The terms of ALT normalization in Group 1 were 2.14 months, in Group 2 — 1.47 months ($p = 0.037$); AST normalization in Group 1 made 2.22 months, in Group 2 — 1.48 months ($p = 0.026$).

Conclusions. Normalization of humoral immunity, as well as rapid normalization of ALT and AST can be considered as markers of maintaining AIH remission when immunosuppressor doses are reduced below standard doses, and in individual patients — the possibility of immunosuppressive therapy withdrawal. This will reduce the risk of adverse events and increase adherence to the therapy. We propose introducing the term “immunological remission” into the clinical lexicon, which, along with biochemical and histological remission, acts as a predictor of persistent remission of AIH.

Keywords: autoimmune hepatitis, treatment, remission, relapse, gamma globulins, immunoglobulin G

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

For citation: Bueverov A.O., Koblov S.V., Bogomolov P.O. Immunological Remission as a Basis for Dose Reduction of Immunosuppressors in Autoimmune Hepatitis: Results of Monocenter Surveillance Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):31–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-31-36>

Распространенность аутоиммунного гепатита (АИГ) в Европе и США составляет от 4 до 24,5 случая на 100 000 населения, ежегодная заболеваемость — от 0,6 до 2,0 случая на 100 000 [1–3]. Несмотря на относительную редкость, своевременная диагностика АИГ крайне важна ввиду нередко агрессивного течения с быстрым формированием цирроза печени. В 2019 г. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) опубликовала детальные рекомендации по диагностике и лечению АИГ, обновившие предыдущую версию, опубликованную в 2010 г. [1, 2]. Согласно данным рекомендациям, для верификации диагноза АИГ требуются: 1) гистологическая картина межлочечного гепатита; 2) лабораторные данные: повышенная активность аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) аминотрансферазы, повышенный уровень сывороточного иммуноглобулина G (IgG); 3) диагностические титры характерных для заболевания аутоантител; 4) исключение других болезней печени, сходных по течению с АИГ [1, 4].

Международной группой по изучению АИГ (The International AIH Study Group, IAHG) разработана балльная система диагностики данного заболевания, подвергшаяся незначительной модификации в последующие годы; наряду с ней предложена упрощенная система диагностических признаков. В обеих ключевые показатели: аутоантитела, IgG, гистологические изменения и отсутствие вирусных маркеров [5]. На основании профиля серологических маркеров различают два типа АИГ. Выделение третьего типа АИГ большинством специалистов не поддерживается, так как его серологический маркер (антитела к растворимому печеночному антигену и печеночно-панкреатическому

антигену, анти-SLA/LP) встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа [3, 6, 7]. Отдельно рассматривается серонегативный АИГ [8]. Следует отметить, что в реальной клинической практике биопсия печени выполняется относительно редко ввиду, во-первых, недостатка квалифицированных морфологов, во-вторых, достаточности у многих пациентов неинвазивных критериев диагностики.

Для лечения АИГ препаратами выбора служат глюкокортикостероиды (ГКС) — преднизолон или метилпреднизолон; применение последнего сопряжено с меньшими побочными эффектами при длительном применении ввиду практически отсутствующей минералокортикоидной активности. С целью повышения эффективности иммуносупрессивной терапии и уменьшения дозы к ГКС нередко добавляется азатиоприн, обладающий антипролиферативной активностью. Основная цель назначения преднизолона — индукция ремиссии, тогда как азатиоприна — ее поддержание [1, 5, 6]. Отсутствие достаточного эффекта или плохая переносимость преднизолона и азатиоприна дают основания для попытки назначения других иммуносупрессоров, таких как циклофосфамид, микофенолата мофетил, циклоспорин, такролимус [9, 10].

Важной, но мало обсуждаемой проблемой в литературе является приверженность пациентов к лечению, касающаяся в первую очередь терапии ГКС. Пациенты молодого возраста отказываются от терапии в основном из-за повышения массы тела, кушингоида, угревой сыпи и нарушения менструального цикла. У больных старших возрастных групп вопрос о снижении дозы ГКС обычно ставится вследствие прогрессирования остеопороза, артериальной гипертензии, стероидного диабета.

Цель исследования: оценить роль нормализации показателей гуморального иммунитета для решения вопроса о снижении дозы или отмены иммуносупрессоров у пациентов с АИГ.

Пациенты и методы

Проанализированы данные 47 больных АИГ, получавших иммуносупрессивную терапию в период с апреля 2001 по август 2023 г. Среди участников было 10 мужчин (21 %), 37 женщин (79 %); средний возраст — 37 (17–66) лет, средний возраст мужчин составил 43 года, женщин — 35 лет. Период наблюдения — от 10 до 180 мес. АИГ 1-го типа диагностирован у 37 пациентов, АИГ 2-го типа — у 7, серонегативный АИГ — у 3 пациентов. Диагноз устанавливался согласно балльной системе IAHG. С целью подтверждения диагноза биопсия печени выполнена 17 пациентам, гистологическая картина АИГ выявлена у всех. Контрольная биопсия печени с целью оценки достижения гистологической ремиссии выполнена 6 больным, у всех подтверждено отсутствие гистологической активности. Наиболее часто применялась комбинация преднизолона и азатиоприна — у 25 пациентов (53,2 %), а также метилпреднизолона и азатиоприна — у 8 пациентов (17 %). Другие схемы иммуносупрессивной терапии использовались реже: преднизолон в режиме монотерапии — у 4 пациентов (8,5 %), метилпреднизолон в режиме монотерапии — у 3 (6,4 %), преднизолон + циклофосфамид — у 2 (4,3 %), азатиоприн в режиме монотерапии — также у 2 пациентов (4,3 %); 1 больной получал комбинацию преднизолона и мофетила микофенолата (2,1 %), 1 — комбинацию метилпреднизолона и мофетила микофенолата (2,1 %) и еще 1 — метилпреднизолон + циклофосфамид (2,1 %).

Методы статистической обработки. Анализ данных проводился с помощью статистического пакета программ Statistica 12.0. Статистическое сравнение средних значений между двумя параллельными группами проводилось с помощью двустороннего критерия Стьюдента (для нормального распределения признака). В случае распределения признака, отличного от нормального, использовался его непараметрический аналог — критерий Манна — Уитни — Вилкоксона. Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливалась на уровне 5 %.

Критерии включения:

- возраст не менее 18 лет;
- определенный диагноз АИГ согласно критериям IAHG;
- иммуносупрессивная терапия с достижением биохимической ремиссии;
- длительность медикаментозно-индуцированной ремиссии не менее 6 мес.

Критерии исключения:

- перекрестный синдром с первичным билиарным холангитом (циррозом), первичным склерозирующим холангитом;

- сочетанная патология печени (хронические вирусные гепатиты, алкогольная болезнь печени, метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени и др.);

- тяжелые сочетанные заболевания других органов и систем.

Результаты

До лечения 34 пациента соответствовали диагнозу «определенный АИГ» (>15 баллов), 14 — диагнозу «вероятный АИГ» (14–15 баллов). После иммуносупрессивной терапии все участники исследования соответствовали диагнозу «определенный АИГ» (>17 баллов). Средняя активность АЛТ составила 19,2 верхней границы нормы (ВГН; 5,8–36,4); у мужчин активность АЛТ составила 20,2 ВГН, у женщин — 19,1. Активность АСТ составила в среднем 17,7 ВГН (6,0–32,7): 17,4 ВГН — у мужчин и 17,8 — у женщин. Средний уровень сывороточных гамма-глобулинов равнялся 31,2 мг% (26,5–39,1) и был практически одинаковым как у мужчин, так и у женщин. Уровень IgG в среднем составил 2584,7 мг/дл (1887–3673; в мужской когорте — 2558,4 мг/дл, в женской — 2591,9 мг/дл); статистически значимых различий между группами не выявлено.

По результатам анализа пациенты были разделены на две группы: группу 1 составили больные с рецидивом АИГ на фоне снижения дозы иммуносупрессоров или отмены иммуносупрессивной терапии, группу 2 — пациенты без рецидива.

При сравнении показателей маркеров гуморального иммунитета после достижения ремиссии установлено, что в группе рецидива уровни гамма-глобулинов и иммуноглобулина G были достоверно выше. Так, средняя концентрация гамма-глобулинов в группе 1 составила 22,5 мг/дл, в группе 2 — 17,95 мг/дл. Данные значения были статистически значимыми ($p = 0,00055$) (рис. 1).

Уровень IgG после достижения ремиссии в группе 1 составил 1709,7 мг/дл, в группе 2 — 1381,7 мг/дл ($p = 0,000001$) (рис. 2).

Также были выявлены различия по времени нормализации показателей цитолиза в исследуемых группах. Срок нормализации АЛТ в группе 1 составил 2,14 мес., в группе 2 — 1,47 мес. ($p = 0,037$); срок нормализации АСТ в группе 1 — 2,22 мес., в группе 2 — 1,48 мес. ($p = 0,026$) (рис. 3).

У большинства пациентов ($n = 42$; 89,4 %) была проведена оценка плотности печени посредством эластометрии, выполненной на этапе установления диагноза и после достижения ремиссии АИГ. В дебюте заболевания плотность печени составила в среднем 11 кПа, при этом плотность печени пациентов группы 1 составила 11,28 кПа, у пациентов группы 2 — 10,0 кПа; статистически достоверной разницы между группами не было ($p = 0,385$). После достижения ремиссии средний показатель

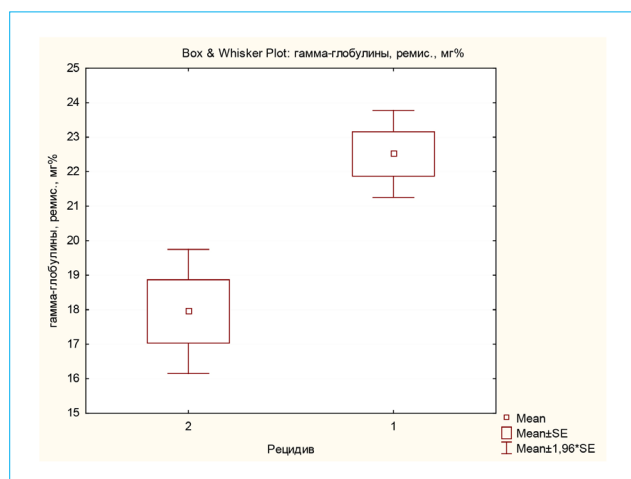


Рисунок 1. Различия уровня гамма-глобулинов в группах после достижения ремиссии аутоиммунного гепатита: box whisker plot — блочная диаграмма с ограничителями выбросов; Mean — среднее значение; SE — стандартная ошибка

Figure 1. Differences in gamma globulin levels in groups after achieving remission of autoimmune hepatitis: box whisker plot — box diagram with outlier limiters; Mean — average value; SE — standard error

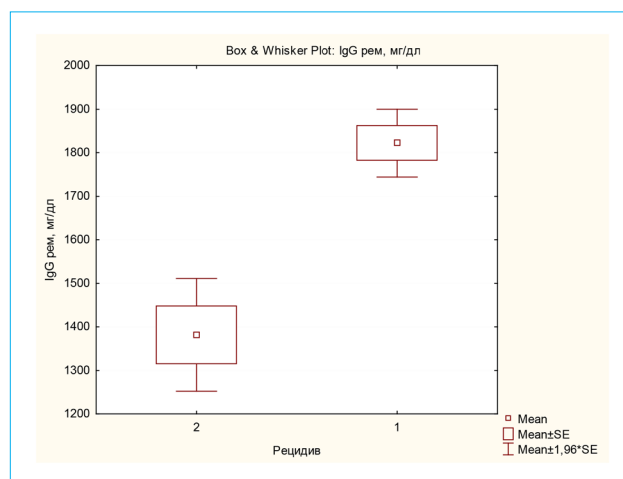


Рисунок 2. Различия уровня иммуноглобулина G в группах после достижения ремиссии аутоиммунного гепатита: box whisker plot — блочная диаграмма с ограничителями выбросов; Mean — среднее значение; SE — стандартная ошибка

Figure 2. Differences in immunoglobulin G levels in groups after achieving remission of autoimmune hepatitis: box whisker plot — block diagram with outlier limiters; Mean — average value; SE — standard error

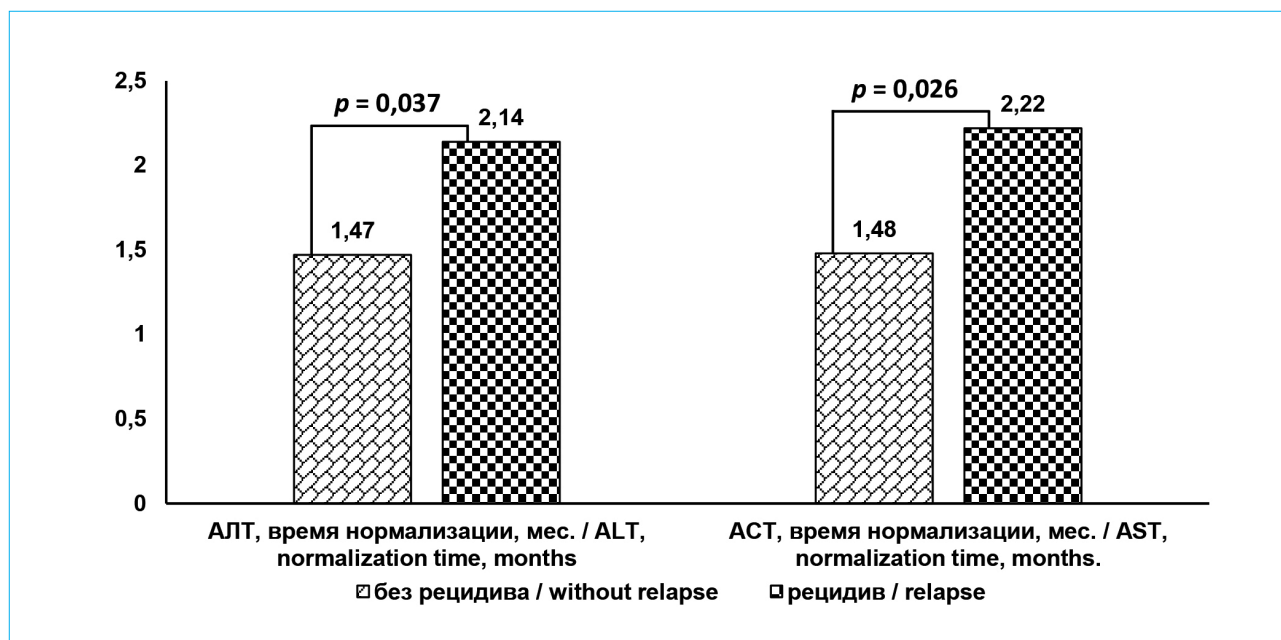


Рисунок 3. Различия времени нормализации АЛТ и АСТ в группах

Figure 3. Differences in time to normalization of ALT and AST in groups

плотности печени в группе 1 составил 7,27 кПа, в группе 2 — 6,21 кПа. Однако данные различия не были статистически значимы ($p = 0,3$) (рис. 4).

При сравнении активности АЛТ и АСТ в дебюте заболевания установлено, что в группе пациентов с рецидивом активность АЛТ и АСТ была несколько выше, однако статистически достоверного различия

выявлено не было ($p > 0,05$). Так, активность АЛТ в группе 1 составила 19,5 ВГН, тогда как в группе 2 — 18,4 ВГН ($p = 0,68$). Активность АСТ в группе 1 составила 18 ВГН, в группе 2 — 16,8 ВГН ($p = 0,64$). Сходные результаты получены при анализе уровня гамма-глобулинов и иммуноглобулина G: концентрация гамма-глобулинов в группе 1 составила 31,05 г/л,

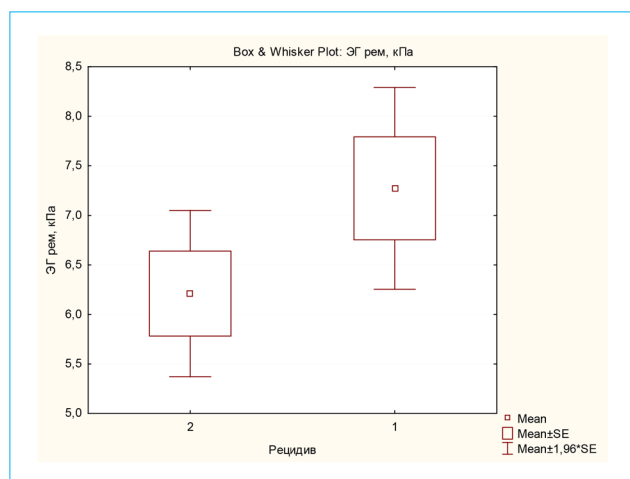


Рисунок 4. Различия плотности печени в группах после достижения ремиссии аутоиммунного гепатита: box whisker plot — блочная диаграмма с ограничителями выбросов; Mean — среднее значение; SE — стандартная ошибка; использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых групп

Figure 4. Differences in liver density in groups after achieving remission of autoimmune hepatitis: box whisker plot — block diagram with outlier limiters; Mean — average value; SE — standard error; Student's *t*-test was used for independent groups

в группе 2 — 31,74 г/л ($p = 0,51$); исходный уровень IgG в группе 1 — 2546,6 мг/дл, в группе 2 — 2695,9 мг/дл ($p = 0,4$).

Обсуждение

У больных АИГ перед отменой иммуносупрессоров, возможной у 20–30 % пациентов не ранее чем через 3 года лечения, рекомендуется выполнение биопсии печени для констатации исчезновения гистологических признаков активности гепатита, а после отмены — регулярное клиническое и биохимическое обследование не реже одного раза в 6 мес. [1, 5]. Неинвазивные критерии уменьшения дозы иммуносупрессоров ниже стандартной поддерживающей либо их отмены в доступной нам литературе не освещены. В единственном исследовании сообщалось, что нормализация уровня сывороточного IgG, наряду с нормализацией активности АЛТ, является отрицательным предиктором рецидива; все пациенты, достигшие стойкой ремиссии в течение > 1 года после отмены иммуносупрессивной терапии, характеризовались

значениями АЛТ $\leq 0,5$ верхнего лимита нормы и IgG ≤ 1200 мг/дл [11].

Наиболее важным результатом нашего исследования представляется выявление различия показателей маркеров гуморального иммунитета после достижения ремиссии. У пациентов с нормализацией уровня гамма-глобулинов и IgG в подавляющем большинстве случаев удается снизить дозы иммуносупрессоров ниже стандартных поддерживающих, в то время как у сохраняющих повышенную активность показателей гуморального иммунного ответа эта тактика быстро приводит к биохимическому рецидиву. Следовательно, мы полагаем, что имеются основания для введения термина «иммунологическая ремиссия», которая, наряду с биохимической и гистологической, позволяет рассматривать снижение дозы иммуносупрессоров ниже стандартной поддерживающей, а у отдельных пациентов — проводить полную отмену иммуносупрессивной терапии. Это позволит снизить риск развития нежелательных явлений и повысит приверженность к проводимой терапии. Безусловно, все больные АИГ, вне зависимости от статуса ремиссии, должны пожизненно находиться под наблюдением специалиста, поскольку риск рецидива сохраняется ввиду персистенции патологического клона иммунных клеток [12].

Кроме того, были выявлены различия по времени нормализации показателей цитолиза в исследуемых группах. Срок нормализации АЛТ в группе 1 составил 2,14 мес., в группе 2 — 1,47 мес. ($p = 0,0237$). Срок нормализации АСТ в группе 1 — 2,22 мес., в группе 2 — 1,48 мес. ($p = 0,026$). При определении плотности печени методом эластометрии, выполненной на этапе установления диагноза и после достижения ремиссии АИГ, в дебюте заболевания плотность печени составила в среднем 11 кПа, при этом показатель у пациентов группы 1 составил 11,28 кПа, группы 2 — 10,0 кПа; статистически достоверной разницы между группами не было ($p = 0,385$). После достижения ремиссии средний показатель плотности печени в группе 1 составил 7,27 кПа, в группе 2 — 6,21 кПа ($p = 0,3$). При трактовке данных эластометрии необходимо принимать во внимание, что плотность печеночной ткани может быть обусловлена не только степенью фиброза, но и выраженностью воспаления, что дает основания для осторожной интерпретации.

Таким образом, нормализация показателей гуморального иммунитета (гамма-глобулины, IgG), а также быстрая нормализация АЛТ и АСТ могут рассматриваться в качестве дополнительных маркеров стойкой ремиссии АИГ.

Литература / References

1. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
2. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):58–69. DOI: 10.3350/cmh.2020.0189
3. Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 update. *Gut Liver*. 2020;14(4):430–8. DOI: 10.5009/gnl19261

4. Wang L., Hu Y.F., Yang A.Y., Du Z.X., Liu H.L., Zhu P., et al. Development and validation of a noninvasive prediction model of autoimmune hepatitis in patients with liver diseases. *Scand J Gastroenterol.* 2024;59(1):62–9. DOI: 10.1080/00365521.2023.2249571
5. Czaja A.J. Transitioning from idiopathic to explainable autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2015;60(10):2881–900. DOI: 10.1007/s10620-015-3708-7
6. Абдулганиева Д.И., Акберова Д.Р. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного гепатита. *Доктор.Ру.* 2019;3(158):27–32. [Abdulganieva D.I., Akberova D.R. Clinic, diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Doctor.Ru.* 2019;3(158):27–32. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-27-32
7. Sucher E., Sucher R., Gradistanac T., Brandacher G., Schneeberger S., Berg T. Autoimmune hepatitis – immunologically triggered liver pathogenesis, diagnostic and therapeutic strategies. *J Immunol Res.* 2019;2019:9437043. DOI: 10.1155/2019/9437043
8. Бугверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(2):27–33. [Bueverov A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;27(2):27–33. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-27-33
9. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Белоусова Е.А., Бугверов А.О. и др. Ключевые положения Российского консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. *Фарматека.* 2017;s5–17:47–55. [Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., Belousova E.A., Bueverov A.O., et al. Key provisions of the Russian consensus on the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Farmateka.* 2017;s5–17:47–55. (In Russ.)].
10. Yadav V., Irfan R., Safdar S., Sunkara V., Ekhtor C., Pendyala P.R., et al. Advances in understanding and managing autoimmune hepatitis: A narrative review. *Cureus.* 2023;15(8):e43973. DOI: 10.7759/cureus.43973
11. Hartl J., Ehlken H., Weiler-Normann C., Sebode M., Kreuels B., Pannicke N., et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol.* 2015;62(3):642–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.018
12. Бугверов А.О., Долмагамбетова Е.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Клиническая картина и особенности течения аутоиммунного гепатита с разными вариантами дебюта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии.* 2011;1:3–12. [Bueverov A.O., Dolmagambetova E.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Clinical picture and features of the course of autoimmune hepatitis with different variants of onset. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii.* 2011;1:3–12. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Бугверов Алексей Олегович* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: bcl72@yandex.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Коблов Сергей Вячеславович — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического центра ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: koblov17@yandex.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

Богомолов Павел Олегович — кандидат медицинских наук, руководитель отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: Bpo73@list.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Information about the authors

Alexey O. Bueverov* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Hepatology, Moscow Regional Research and Clinical Institute; Professor at the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Medicine, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: bcl72@yandex.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Sergei V. Koblov — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Hepatology Department of the Consultative and Diagnostic Center, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
Contact information: koblov17@yandex.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

Pavel O. Bogomolov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Moscow Regional Research and Clinical Institute.
Contact information: Bpo73@list.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Поступила: 29.10.2023 Принята: 14.11.2023 Опубликовано: 29.02.2024
Submitted: 29.10.2023 Accepted: 14.11.2023 Published: 29.02.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Immunological Remission as a Basis for Dose Reduction of Immunosuppressors in Autoimmune Hepatitis: Results of Monocenter Surveillance Study

Alexey O. Bueverov^{1,2*}, Sergei V. Koblov¹, Pavel O. Bogomolov¹

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

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

Aim of the study: evaluate the role of normalization of humoral immunity to address dose reduction or discontinuation of immunosuppressors in patients with autoimmune hepatitis (AIH).

Patients and methods. The data of 47 patients with AIH who received immunosuppressive therapy from April 2001 to August 2023 were analyzed: 10 men (21 %), 37 women (79 %); the average age was 37 (17–66) years. The follow-up period was 10–180 months. Type 1 AIH was diagnosed in 37 patients, type 2 AIH — in 7 patients, seronegative AIH — in 3 patients. The diagnosis was established according to the IAHG point system. To confirm the diagnosis, a liver biopsy was performed in 17 patients, a histological picture of AIH was detected in all of them. The most used combination was prednisolone and azathioprine — in 25 patients (53.2 %), as well as methylprednisolone and azathioprine — in 8 patients (17 %).

Results. In some patients, when the immunosuppressive therapy decreased below the recommended dose, a relapse of the disease developed (Group 1), and in others, remission persisted (Group 2). The concentration of gamma-globulins in patients of Group 1 was 22.5 mg%, in Group 2 — 17.95 mg% ($p = 0.00055$). IgG level after achieving remission in Group 1 was 1709.7 mg/dL, in Group 2 — 1381.7 mg/dL ($p = 0.000001$). The terms of ALT normalization in Group 1 were 2.14 months, in Group 2 — 1.47 months ($p = 0.037$); AST normalization in Group 1 made 2.22 months, in Group 2 — 1.48 months ($p = 0.026$).

Conclusions. Normalization of humoral immunity, as well as rapid normalization of ALT and AST can be considered as markers of maintaining AIH remission when immunosuppressor doses are reduced below standard doses, and in individual patients — the possibility of immunosuppressive therapy withdrawal. This will reduce the risk of adverse events and increase adherence to the therapy. We propose introducing the term “immunological remission” into the clinical lexicon, which, along with biochemical and histological remission, acts as a predictor of persistent remission of AIH.

Keywords: autoimmune hepatitis, treatment, remission, relapse, gamma globulins, immunoglobulin G

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

For citation: Bueverov A.O., Koblov S.V., Bogomolov P.O. Immunological Remission as a Basis for Dose Reduction of Immunosuppressors in Autoimmune Hepatitis: Results of Monocenter Surveillance Study. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):31–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-31-36>

Иммунологическая ремиссия как основание для снижения доз иммуносупрессоров при аутоиммунном гепатите: результаты моноцентрового наблюдательного исследования

А.О. Буеверов^{1,2*}, С.В. Коблов¹, П.О. Богомолов¹

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

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

Цель исследования: оценить роль нормализации показателей гуморального иммунитета для решения вопроса о снижении дозы или отмены иммуносупрессоров у пациентов с аутоиммунным гепатитом (АИГ).

Пациенты и методы. Проанализированы данные 47 больных АИГ, получавших иммуносупрессивную терапию в период с апреля 2001 по август 2023 г.: 10 мужчин (21 %) и 37 женщин (79 %); средний возраст — 37 (17–66) лет. Период наблюдения составил от 10 до 180 месяцев. АИГ 1-го типа диагностирован

у 37 пациентов, 2-го типа — у 7, серонегативный АИГ — у 3 пациентов. Диагноз устанавливался согласно балльной системе IAIHG. С целью подтверждения диагноза биопсия печени выполнена 17 пациентам, гистологическая картина АИГ выявлена у всех. Наиболее часто применялась комбинация преднизолона и азатиоприна — у 25 пациентов (53,2 %), а также метилпреднизолона и азатиоприна — у 8 пациентов (17 %).

Результаты. У части пациентов при снижении иммуносупрессивной терапии ниже рекомендуемой дозы развился рецидив заболевания (группа 1), у другой — ремиссия сохранялась (группа 2). Концентрация гамма-глобулинов у пациентов группы 1 была 22,5 мг%, в группе 2 — 17,95 мг% ($p = 0,00055$). Уровень IgG после достижения ремиссии в группе 1 составил 1709,7 мг/дл, в группе 2 — 1381,7 мг/дл ($p = 0,000001$). Срок нормализации АЛТ в группе 1 был 2,14 мес., в группе 2 — 1,47 мес. ($p = 0,037$); сроки нормализации АСТ в группе 1 составили 2,22 мес., в группе 2 — 1,48 мес. ($p = 0,026$).

Выводы. Нормализация показателей гуморального иммунитета, а также быстрая нормализация АЛТ и АСТ могут рассматриваться в качестве маркеров поддержания ремиссии АИГ при снижении доз иммуносупрессоров ниже стандартных, а у отдельных пациентов — возможности отмены иммуносупрессивной терапии. Это позволит снизить риск развития нежелательных явлений и повысит приверженность к проводимой терапии. Мы предлагаем ввести в клинический лексикон термин «иммунологическая ремиссия», которая, наряду с биохимической и гистологической ремиссиями, выступает в качестве предиктора стойкой ремиссии АИГ.

Ключевые слова: аутоиммунный гепатит, лечение, ремиссия, рецидив, гамма-глобулины, иммуноглобулин G

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бугаев А.О., Коблов С.В., Богомолов П.О. Иммунологическая ремиссия как основание для снижения доз иммуносупрессоров при аутоиммунном гепатите: результаты моноцентрового наблюдательного исследования. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):31–36. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-31-36>

The prevalence of autoimmune hepatitis (AIH) in Europe and the United States ranges from 4 to 24.5 cases per 100,000 population with an annual incidence of 0.6 to 2.0 cases per 100,000 [1–3]. Despite its relative rarity, timely diagnosis of AIH is extremely important due to the often-aggressive course with rapid formation of cirrhosis of the liver. In 2019, the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) published detailed guidelines for the diagnosis and treatment of AIH, updating the previous version published in 2010 [1, 2]. According to these recommendations, verification of the diagnosis of AIH requires: 1) histological picture of interstitial hepatitis; 2) laboratory data: increased activity of alanine (ALT) and aspartic (AST) aminotransferase, elevated serum immunoglobulin G (IgG); 3) diagnostic titers of autoantibodies characteristic of the disease; 4) exclusion of other liver diseases similar in course to AIH [1, 4]. The International AIG Study Group (IAIHG) developed a point-based diagnostic system for this disease, which was slightly modified in subsequent years; along with it, a simplified system of diagnostic signs was proposed. In both cases, the key indicators are autoantibodies, IgG, histological changes, and the absence of viral markers [5]. Based on the profile of serological markers, two types of AIH are distinguished. Isolation of the third type of AIG is not supported by most specialists, since its serological marker (antibodies to soluble hepatic antigen, and hepatic-pancreatic antigen, anti-SLA/LP) is found in both type 1 AIG and type 2 AIG [3, 6, 7]. Seronegative AIH is considered separately [8]. It should be noted that in real clinical practice, liver

biopsy is performed relatively rarely due to, firstly, the lack of qualified morphologists, and secondly, the sufficiency of non-invasive diagnostic criteria in many patients.

For the treatment of AIH, the drugs of choice are glucocorticosteroids (corticosteroids) — prednisone or methylprednisolone; the use of the latter is associated with fewer side effects with prolonged use due to the practically absent mineralocorticoid activity. To increase the effectiveness of immunosuppressive therapy (IST) and reduce the dose, azathioprine, which has antiproliferative activity, is often added to corticosteroids. The main purpose of prescribing prednisone is to induce remission, while azathioprine is to maintain it [1, 5, 6]. The lack of sufficient effect or poor tolerability of prednisone and azathioprine give grounds for an attempt to prescribe other immunosuppressants, such as cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, cyclosporine, tacrolimus [9, 10].

An important but little-discussed problem in the literature is patient adherence to treatment, primarily related to corticosteroid therapy. Young patients refuse therapy mainly due to weight gain, cushingoid, acne and menstrual disorders. In patients of older age groups, the question of reducing the dose of corticosteroids is usually raised due to the progression of osteoporosis, arterial hypertension, and steroid diabetes.

Aim of the study: to evaluate the role of normalization of humoral immunity indicators in deciding whether to reduce the dose or discontinue immunosuppressants in patients with AIH.

Patients and methods

Data from 47 AIH patients treated with IST in the period from April 2001 to August 2023 were analyzed. Among the participants, there were 10 men (21 %) and 37 women (79 %), the average age was 37 (17–66) years: the average age of men – 43 years, of women – 35 years. The follow-up period ranged from 10 to 180 months. Type 1 AIG was diagnosed in 37 patients, type 2 – in 7, and seronegative AIG – in 3 patients. The diagnosis was made according to the IAIHG score system. To confirm the diagnosis, liver biopsy was performed in 17 patients, the histological picture of AIH was revealed in all of them. Control liver biopsy to assess the achievement of histological remission was performed in 6 patients, all of whom were confirmed to have no histological activity. The most frequently used combination was prednisone and azathioprine – in 25 patients (53.2 %), and methylprednisolone and azathioprine – in 8 patients (17 %). Other IST regimens were used less frequently: prednisolone in monotherapy – in 4 patients (8.5 %), methylprednisolone in monotherapy – in 3 (6.4 %), prednisolone + cyclophosphamide – in 2 (4.3 %), azathioprine in monotherapy – in 2 patients (4.3 %). One patient was receiving a combination of prednisolone and mycophenolate mofetil (2.1 %), 1 – a combination of methylprednisolone and mycophenolate mofetil (2.1 %), and 1 – methylprednisolone + cyclophosphamide (2.1 %).

Methods of statistical processing. Data analysis was carried out using the statistical software package Statistica 12.0. Statistical comparison of mean values between two parallel groups was carried out using the two-way Student's criterion (for the normal distribution of the trait). In the case of a non-normal feature distribution, its nonparametric counterpart, the Mann – Whitney – Wilcoxon test, was used. The probability of a type I error (two-way significance level) was set at 5 %.

Inclusion criteria:

- at least 18 years of age;
- definite diagnosis of AIH according to IAIHG;
- IST with achievement biochemical remission;
- duration of drug-induced remission for at least 6 months.

Exclusion criteria:

- cross syndrome with primary biliary cholangitis (cirrhosis), primary sclerosing cholangitis;
- combined pathology (chronic viral hepatitis, alcoholic liver disease, metabolic associated fatty liver disease, etc.);
- severe combined diseases other organs and systems.

Results

Before treatment, 34 patients met the diagnosis of “definite AIH” (> 15 points), 14 – the diagnosis of “probable AIH” (14–15 points). After IST, all study participants met the diagnosis of “definite AIH” (> 17 points). The average ALT activity was 19.2 upper limits of normal (ULN; 5.8–36.4); in men, ALT activity was 20.2 ULN, in women – 19.1. AST activity averaged 17.7 ULN (6.0–32.7): 17.4 ULN – in men and 17.8 – in women. The average level of serum gamma globulins was 31.2 mg % (26.5–39.1) and was almost the same in both men and women. Level of IgG averaged 2584.7 mg/dL (1887–3673; in the male cohort – 2558.4 mg/dL, in the female cohort – 2591.9 mg/dL), no statistically significant differences were found between the groups.

According to the results of the analysis, patients were divided into two groups: Group 1 consisted of patients with recurrent AIH on the background of reducing the dose of immunosuppressants or discontinuing IST, Group 2 – of patients without relapse.

When comparing the indicators of humoral immunity markers after achieving remission, it was found that in the relapse group, the levels of gamma globulins and immunoglobulin were significantly higher. Thus, the average concentration of gamma globulins in Group 1 was 22.5 mg/dL, in Group 2 – 17.95 mg/dL. These values were statistically significant ($p = 0.00055$) (Fig. 1). The IgG level after achieving remission in Group 1 was 1709.7 mg/dL, in Group 2 – 1381.7 mg/dL ($p = 0.000001$) (Fig. 2).

There were also differences in the time of normalization of cytolytic indicators in the study groups. The duration of ALT normalization in Group 1 was 2.14 months, in Group 2 – 1.47 months ($p = 0.037$). The duration of AST normalization in Group 1 was 2.22 months, in Group 2 – 1.48 months ($p = 0.026$) (Fig. 3).

In most patients ($n = 42$; 89.4 %), liver density was assessed by elastometry performed at the stage of diagnosis and after achieving remission of AIH. At the onset of the disease, the liver density averaged 11 kPa, while the liver density of patients in Group 1 was 11.28 kPa, in Group 2 – 10.0 kPa, there was no statistically significant difference between the groups ($p = 0.385$). After achieving remission, the average liver density index in Group 1 was 7.27 kPa, in Group 2 – 6.21 kPa. However, these differences were not statistically significant ($p = 0.3$) (Fig. 4).

When comparing the activity of ALT and AST at the onset of the disease, it was found that in the group of patients with relapse, the activity of ALT and AST was slightly higher, but there was no statistically significant difference ($p > 0.05$). Thus, ALT activity in Group 1 was 19.5 ULN, while in Group 2 it was 18.4 ULN ($p = 0.68$). AST activity in Group 1 was 18 ULN, in Group 2 – 16.8 ULN ($p = 0.64$). Similar results were obtained when analyzing the level of gamma globulins and immunoglobulin: the

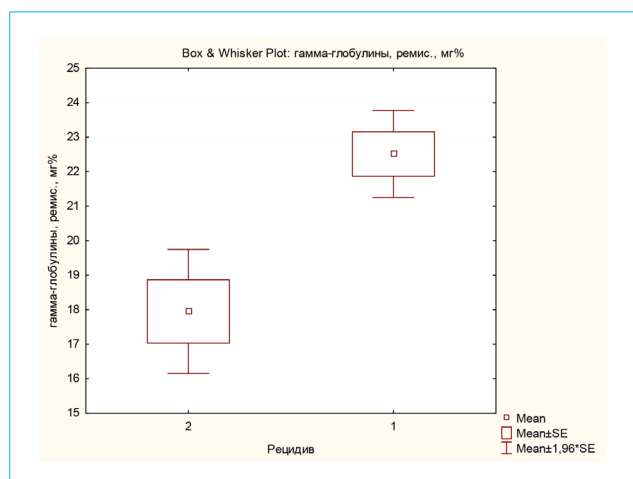


Figure 1. Differences in gamma globulin levels in groups after achieving remission of autoimmune hepatitis: box whisker plot — box diagram with outlier limiters; Mean — average value; SE — standard error

Рисунок 1. Различия уровня гамма-глобулинов в группах после достижения ремиссии аутоиммунного гепатита: box whisker plot — блочная диаграмма с ограничителями выбросов; Mean — среднее значение; SE — стандартная ошибка

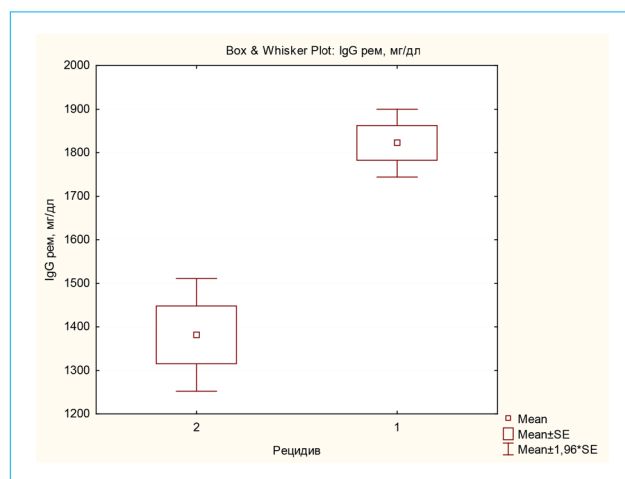


Figure 2. Differences in immunoglobulin G levels in groups after achieving remission of autoimmune hepatitis: box whisker plot — block diagram with outlier limiters; Mean — average value; SE — standard error

Рисунок 2. Различия уровня иммуноглобулина G в группах после достижения ремиссии аутоиммунного гепатита: box whisker plot — блочная диаграмма с ограничителями выбросов; Mean — среднее значение; SE — стандартная ошибка

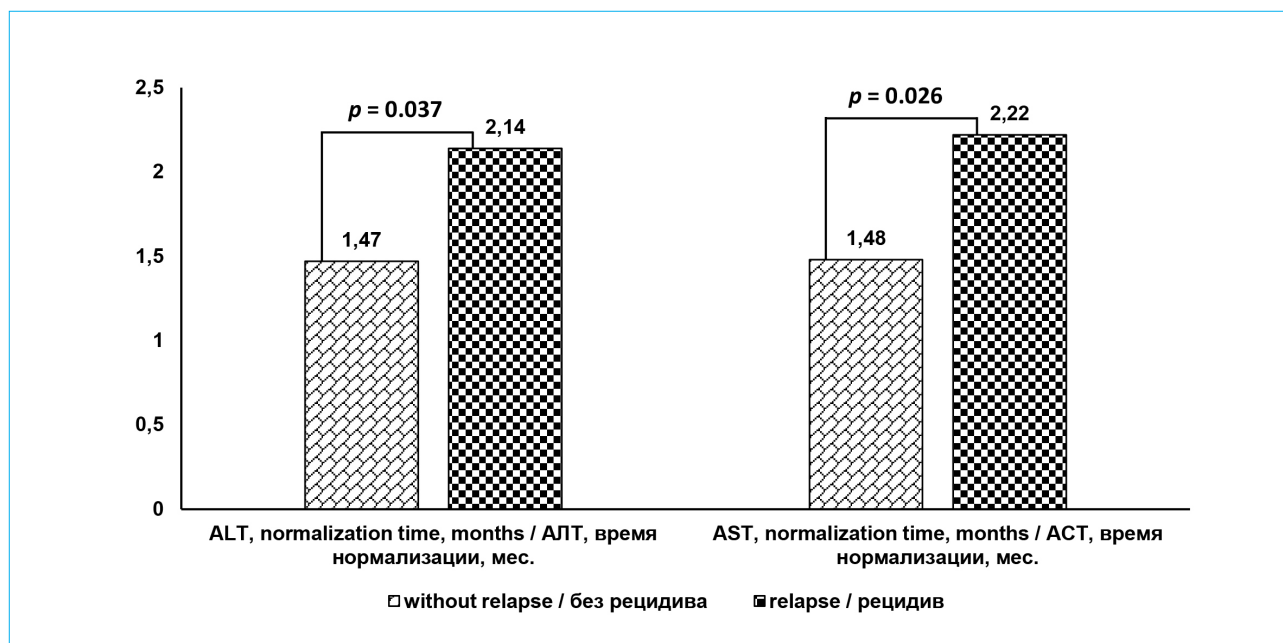


Figure 3. Differences in time to normalization of ALT and AST in groups

Рисунок 3. Различия времени нормализации АЛТ и АСТ в группах

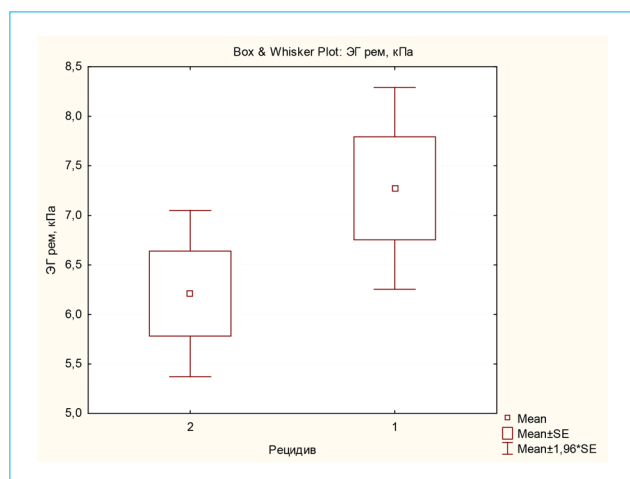


Figure 4. Differences in liver density in groups after achieving remission of autoimmune hepatitis: box whisker plot — block diagram with outlier limiters; Mean — average value; SE — standard error; Student's *t*-test was used for independent groups

Рисунок 4. Различия плотности печени в группах после достижения ремиссии аутоиммунного гепатита: box whisker plot — блочная диаграмма с ограничителями выбросов; Mean — среднее значение; SE — стандартная ошибка; использовался *t*-критерий Стьюдента для независимых групп

concentration of gamma globulins in Group 1 was 31.05 g/L, in Group 2 — 31.74 g/L ($p = 0.51$); IgG in Group 1 — 2546.6 mg/dL, in Group 2 — 2695.9 mg/dL ($p = 0.4$).

Discussion

In patients with AIH, before the withdrawal of immunosuppressants, which is possible in 20–30 % of patients not earlier than three years of treatment, it is recommended to perform a liver biopsy to determine the disappearance of histological signs of hepatitis activity, and after withdrawal — regular clinical and biochemical examination at least once every 6 months [1, 5]. Non-invasive criteria for reducing the dose of immunosuppressants below standard maintenance or their withdrawal are not covered in the literature available to us. A single study reported that normalization of serum IgG levels, along with normalization of ALT activity, is a negative predictor of relapse; all patients who achieved sustained remission within > 1 year after discontinuation of IST

were characterized by ALT values < 0.5 upper limit of normal and IgG < 1200 mg/dL [11].

The most important result of our study is the identification of differences in the indicators of humoral immunity markers after achieving remission. In patients with normalization of the level of gamma globulins and IgG in the majority of cases, it is possible to reduce the doses of immunosuppressants below the standard maintenance ones, while in those who maintain increased activity of indicators of the humoral immune response, this tactic quickly leads to biochemical relapse. Therefore, we believe that there are grounds for introducing the term “immunological remission”, which, along with biochemical and histological remission, allows us to consider a reduction in the dose of immunosuppressants below the standard maintenance dose, and in some patients — complete cancellation of IST. This will reduce the risk of adverse events and increase adherence to therapy. Of course, all patients with AIH, regardless of their remission status, should be under the supervision of a specialist for life since the risk of relapse persists for life due to the persistence of a pathological clone of immune cells [12].

In addition, there were differences in the time of normalization of cytolysis indicators in the study groups. The duration of ALT normalization in Group 1 was 2.14 months, in Group 2 — 1.47 months ($p = 0.0237$). The duration of AST normalization in Group 1 was 2.22 months, in Group 2 — 1.48 months ($p = 0.026$). When determining liver density by elastometry performed at the stage of diagnosis and after achieving remission of AIH, at the onset of the disease, the liver density averaged 11 kPa; while the liver density of patients in Group 1 was 11.28 kPa, in Group 2 — 10.0 kPa, there was no statistically significant difference between the groups ($p = 0.385$). After achieving remission, the average liver density index in Group 1 was 7.27 kPa, in Group 2 — 6.21 kPa ($p = 0.3$). When interpreting the elastometry data, it is necessary to consider that the density of liver tissue can be determined not only by the degree of fibrosis, but also by the severity of inflammation, which gives grounds for a cautious interpretation.

Thus, normalization of humoral immunity parameters (gamma globulins, IgG), as well as rapid normalization of ALT and AST can be considered as additional markers of persistent remission of AIH.

References / Литература

1. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., Kerkar N., Manns M.P., Mayo M.J., et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671–722. DOI: 10.1002/hep.31065
2. Komori A. Recent updates on the management of autoimmune hepatitis. *Clin Mol Hepatol*. 2021;27(1):58–69. DOI: 10.3350/cmh.2020.0189
3. Tanaka A. Autoimmune hepatitis: 2019 update. *Gut Liver*. 2020;14(4):430–8. DOI: 10.5009/gnl19261
4. Wang L., Hu Y.F., Yang A.Y., Du Z.X., Liu H.L., Zhu P., et al. Development and validation of a noninvasive prediction model of autoimmune hepatitis in patients with liver diseases. *Scand J Gastroenterol*. 2024;59(1):62–9. DOI: 10.1080/00365521.2023.2249571
5. Czaja A.J. Transitioning from idiopathic to explainable autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. 2015;60(10):2881–900. DOI: 10.1007/s10620-015-3708-7
6. Абдулганиева Д.И., Акберова Д.Р. Клиника, диагностика и лечение аутоиммунного гепатита. *Доктор.Ру*. 2019;3(158):27–32. [Abdulganieva D.I., Akberova D.R. Clinic, diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Doctor.Ru*. 2019;3(158):27–32. (In Russ.)]. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-27-32
7. Sucher E., Sucher R., Gradistanac T., Brandacher G., Schneeberger S., Berg T. Autoimmune hepatitis – immunologically triggered liver pathogenesis, diagnostic and therapeutic strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:9437043. DOI: 10.1155/2019/9437043
8. Буверов А.О. Серонегативный аутоиммунный гепатит. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(2):27–33. [Bueverov A.O. Seronegative autoimmune hepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(2):27–33. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-2-27-33
9. Вишницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Абдурахманов Д.Т., Бакулин И.Г., Белоусова Е.А., Буверов А.О. и др. Ключевые положения Российского консенсуса по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. *Фарматека*. 2017;5–17:47–55. [Vinnitskaya E.V., Sandler Yu.G., Abdurakhmanov D.T., Bakulin I.G., Belousova E.A., Bueverov A.O., et al. Key provisions of the Russian consensus on the diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Farmateka*. 2017;5–17:47–55. (In Russ.)].
10. Yadav V., Irfan R., Safdar S., Sunkara V., Ekhtor C., Pendyala P.R., et al. Advances in understanding and managing autoimmune hepatitis: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(8):e43973. DOI: 10.7759/cureus.43973
11. Hartl J., Ehlken H., Weiler-Normann C., Sebode M., Kreuels B., Pannicke N., et al. Patient selection based on treatment duration and liver biochemistry increases success rates after treatment withdrawal in autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;62(3):642–6. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.10.018
12. Буверов А.О., Долмагамбетова Е.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Клиническая картина и особенности течения аутоиммунного гепатита с разными вариантами дебюта. *Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии*. 2011;1:3–12. [Bueverov A.O., Dolmagambetova E.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T. Clinical picture and features of the course of autoimmune hepatitis with different variants of onset. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii i gepatologii*. 2011;1:3–12. (In Russ.)].

Information about the authors

Alexey O. Bueverov* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Department of Hepatology, Moscow Regional Research and Clinical Institute; Professor at the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Medicine, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: bcl72@yandex.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Sergei V. Koblov — Cand. Sci. (Med.), Gastroenterologist of the Hepatology Department of the Consultative and Diagnostic Center, Moscow Regional Research and Clinical Institute. Contact information: koblov17@yandex.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

Pavel O. Bogomolov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Hepatology, Moscow Regional Research and Clinical Institute. Contact information: Bpo73@list.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Сведения об авторах

Буверов Алексей Олегович* — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Коблов Сергей Вячеславович — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического центра ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: koblov17@yandex.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2311-0002>

Богомол Павел Олегович — кандидат медицинских наук, руководитель отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: Bpo73@list.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2346-1216>

Submitted: 29.10.2023 Accepted: 14.11.2023 Published: 29.02.2024
Поступила: 29.10.2023 Принята: 14.11.2023 Опубликовано: 29.02.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Effects of Resveratrol on Liver Function Tests in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Pardis Ebrahimpour, Mohammad Karamian, Amrollah Sharifi*

Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Background. Some studies have shown that resveratrol may prevent, delay, or treat liver damage. This study aimed to provide up-to-date evidence regarding the effect of resveratrol on the liver enzymes (ALT & AST) in NAFLD patients. We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the effect of resveratrol on liver enzymes in patients with NAFLD by searching various databases for published RCTs.

Methods. A systematic search in PubMed, Scopus, and Web of Science was performed up to September 2023. This systematic review and meta-analysis included all the RCT studies assessing resveratrol supplements on serum AST and/or ALT in NAFLD patients. The effect was presented as a mean difference and 95 % confidence interval (CI) in a random-effects model.

Results. Finally, six eligible randomized controlled trials consisting of 256 patients were found. Resveratrol had no significant effect on serum ALT (Mean diff = 3.30 IU/L; 95 % CI: -2.34, 8.94; $p = 0.25$) and AST (Mean diff = 0.07 IU/L; 95 % CI: -2.96, 3.10; $p = 0.96$) concentrations. Moreover, subgroup analysis revealed that neither resveratrol dose nor intervention duration had any significant effect on the serum ALT and AST levels.

Conclusion. The current evidence shows that resveratrol supplementation did not affect liver enzymes in NAFLD patients.

Keywords: resveratrol, non-alcoholic fatty liver disease, alanine transaminase, aspartate aminotransferases, meta-analysis

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

For citation: Ebrahimpour P., Karamian M., Sharifi A. Effects of Resveratrol on Liver Function Tests in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):37–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-37-46>

Влияние ресвератрола на функциональные пробы печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований

П. Эбрагимпур, М. Карамян, А. Шарифи*

Хамаданский университет медицинских наук, Хамадан, Иран

Актуальность. Некоторые исследования показали, что ресвератрол может предотвращать, задерживать или лечить повреждение печени.

Цель исследования: предоставить современные данные о влиянии ресвератрола на ферменты печени (АЛТ и АСТ) у пациентов с НАЖБП. Для оценки влияния ресвератрола на ферменты печени у пациентов с НАЖБП был проведен систематический обзор и метаанализ путем поиска в различных базах данных опубликованных РКИ.

Материалы и методы. Систематический поиск в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science проводился до сентября 2023 г. В данный систематический обзор и метаанализ вошли все РКИ, оценивающие влияние добавок ресвератрола на уровень АСТ и/или АЛТ в сыворотке крови у пациентов с НАЖБП. Эффект был представлен как средняя разница и 95 %-ный доверительный интервал (95 % ДИ) в модели случайных эффектов.

Результаты. Были отобраны шесть отвечающих условиям поиска рандомизированных контролируемых исследований с участием 256 пациентов. Ресвератрол не оказывал существенного влияния на уровень концентрации сывороточной АЛТ (среднее значение = 3,30 МЕ/л; 95 % ДИ: -2,34–8,94; $p = 0,25$) и АСТ (среднее значение = 0,07 МЕ/л; 95 % ДИ: -2,96–3,10; $p = 0,96$). Более того, анализ подгрупп показал, что ни доза ресвератрола, ни продолжительность вмешательства не оказали существенного влияния на уровни АЛТ и АСТ в сыворотке.

Вывод. Имеющиеся данные показывают, что прием ресвератрола не влияет на ферменты печени у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: ресвератрол, неалкогольная жировая болезнь печени, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, метаанализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Эбрагимпур П., Карамян М., Шарифи А. Влияние ресвератрола на функциональные пробы печени у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени: систематический обзор и метаанализ рандомизированных контролируемых исследований. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):37–46. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-37-46>

Introduction

Over the past few decades, liver diseases have rapidly increased and become a global public health problem [1]. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most common causes of chronic liver disease, which includes a wide range of steatosis to nonalcoholic steatohepatitis [2–4]. The global prevalence of NAFLD is around 32 %, and it is higher in men than in women [5].

The complete mechanism of NAFLD pathogenesis is still unclear. Obesity, insulin resistance, and oxidative stress are the most known risk factors. Lifestyle and dietary habits also play a substantial role in the pathogenesis of NAFLD [6]. Common treatments for managing NAFLD include lifestyle modification and weight loss through diet and exercise [6]. NAFLD is often associated with a mild increase in serum levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) [4].

No effective drug treatment is known for NAFLD [7]. Evidence has shown that adjunctive therapies, including antioxidant compounds and flavonoids, can effectively improve NAFLD [6]. Resveratrol (3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbene) is a polyphenol compound with antioxidant and anti-inflammatory properties that is found in various plant species, such as black grape skins, berries, and peanuts [6–8]. It may protect against ischemic stroke, heart failure, atrial fibrillation, metabolic syndrome, type 2 diabetes, hepatic steatosis, aging, Alzheimer's disease, viral infections, inflammatory diseases, and cancer [1, 9]. Resveratrol increases insulin sensitivity, improves exercise tolerance, and prevents hepatic steatosis [10–12].

Some studies have shown that resveratrol may prevent or delay liver damage [3, 8, 13–15]. At the same time, it had no effect in some other studies [16, 17]. This contrast may be due to the difference in the duration of administration and formulation and dosage of resveratrol, sample size, and patient's primary metabolic conditions [6].

We conducted a systematic review and meta-analysis to evaluate the effect of resveratrol on liver enzymes in patients with NAFLD by searching various databases for published RCTs up to September 2023.

Materials and methods

Search strategy

This study was done based on the guidelines of the PRISMA-2009 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis). Two investigators (AS, PE) independently searched electronic databases, including PubMed, Web of Science, and Scopus, in September 2023 to find published RCTs evaluating the effects of resveratrol on ALT and AST in patients with NAFLD. No publication time or language filters were used.

The search queries included the following terms in all parts of the papers:

- PubMed: (“Resveratrol”[MeSH]) AND (“Liver Function Tests”[MeSH] OR “Aspartate Aminotransferases”[MeSH] OR “Alanine Transaminase”[MeSH] OR “Non-alcoholic Fatty Liver Disease”[MeSH] OR “Fatty Liver”[MeSH]);
- Scopus: (“Resveratrol”) AND (“Liver Function Tests” OR “Aspartate Aminotransferases” OR “AST” OR “ALT” OR “SGPT” OR “SGOT” OR “Alanine Transaminase”) AND (“Non-alcoholic Fatty Liver Disease” OR “Nonalcoholic Fatty Liver Disease” OR “Fatty Liver”) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE,”j”)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE,”ar”));
- Web of Science: ALL=((“Resveratrol”) AND (“Liver Function Tests” OR “Aspartate Aminotransferases” OR “AST” OR “ALT” OR “SGPT” OR “SGOT” OR “Alanine Transaminase”) AND (“Non-alcoholic Fatty Liver Disease” OR “Fatty Liver”)).

We also checked the references of the final studies to find further relevant articles.

Inclusion and exclusion criteria

Studies with the following properties were included:

- 1) designed as randomized controlled trials (RCTs) using either a parallel or cross-over design;
- 2) the studies focused on examining the impact of resveratrol on liver function tests in patients with NAFLD;
- 3) the studies provided data on the mean and standard deviation (SD) of serum alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) concentrations for both the treatment group (receiving resveratrol) and the placebo/control group.

Studies with unclear criteria for inclusion and exclusion, improper control or placebo groups in the research design, and insufficient information regarding the study methodology were not included.

Data extraction

The following information was provided from the eligible articles: the title and DOI of the study; the name of the first author; the country where the study was conducted; the publication date (year); the sample size in both the treatment and placebo groups; the dosage of resveratrol; the duration of the intervention; the mean and SD of serum ALT and AST levels in both the treatment and placebo groups at the beginning and end of the study; the details required for calculating the

Jadad scale, which includes information on randomization, blinding, and reporting the outcomes of all the patients.

In cases where instead of the SD, the standard error (SE) or 95 % confidence interval (95 % CI) was reported, the methods suggested in the Cochrane Handbook [18] were used for conversion to SD. The proposed methods by X. Wan et al. [19] were also used to estimate mean and SD, where median and interquartile range (IQR) or minimum and maximum were reported.

Quality assessment

The Jadad scale [20] was used for the quality assessment of the eligible studies. This scale assesses the clinical trial's methodological quality and

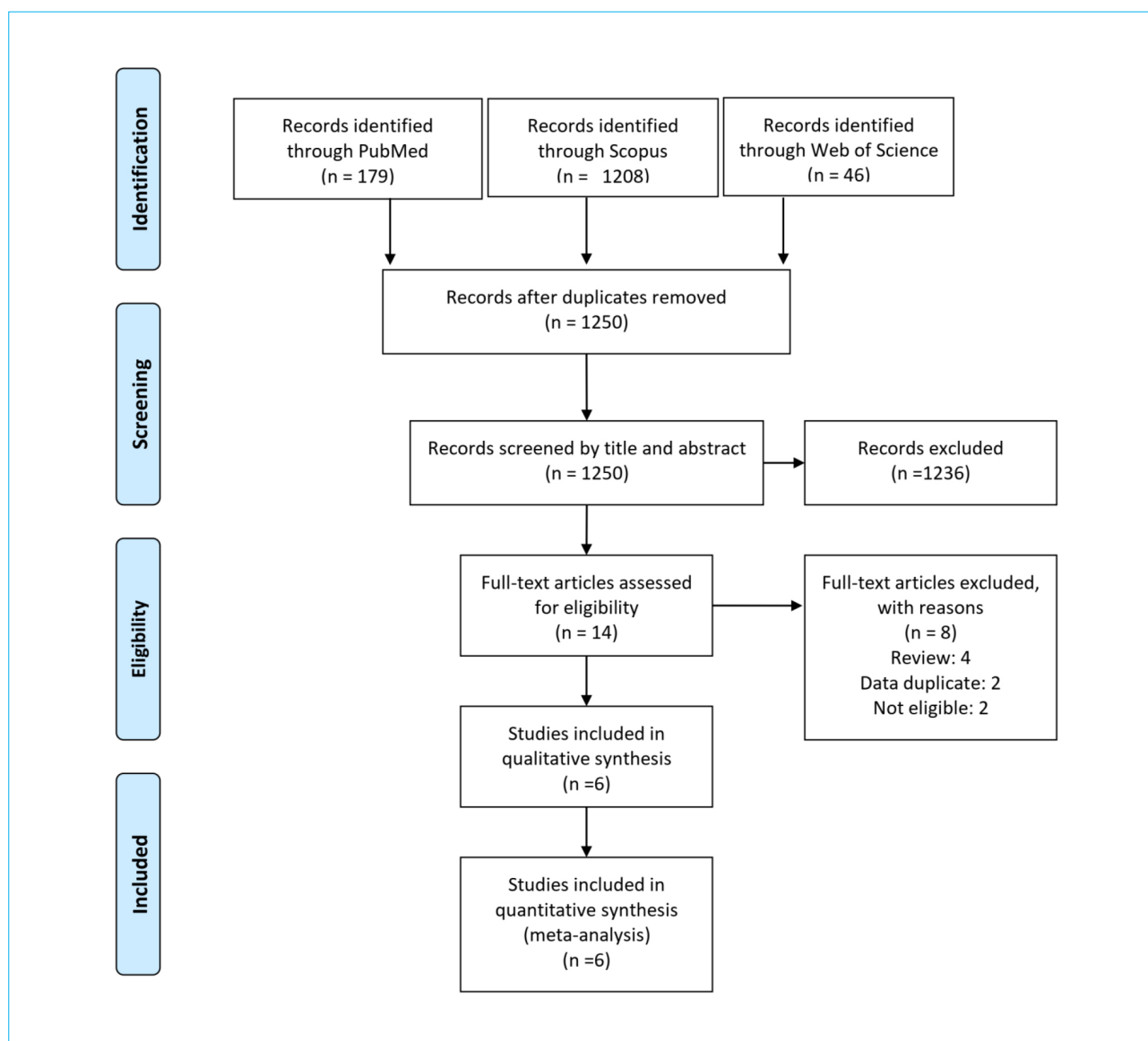


Figure 1. PRISMA flow chart of the study

Рисунок 1. Блок-схема исследования, разработанная согласно методическим рекомендациям PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis — Предпочтительные элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализа)

allocates trials a score between zero (“very poor”) and five (“rigorous”).

Statistical analysis

Performing the meta-analysis (a random-effects model) and drawing the graphs was done using STATA software (StataCorp LLC, USA). The publication bias was not assessed as the included studies were less than 10 [18].

We performed subgroup analyses based on the dose of intervention (< 600 and ≥ 600 mg/day) and intervention duration (< 12 and ≥ 12 weeks) when

more than five trials were available. The statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

From the three sources, 1433 articles were found in the initial search. After screening based on the title and abstract and carefully checking the full text of the remaining articles, six studies were identified that met all the study criteria (Fig. 1). A summary of the six included articles can be seen in Tables 1 and 2.

Table 1. Characteristics and findings of the included studies

Таблица 1. Характеристики и результаты включенных исследований

Authors Авторы	Country Страна	Date / Дата	Sample size Размер выборки		Total prescribed resveratrol (mg) Всего назначено ресвератрола (мг)	Duration of the study (weeks) Продолжительность исследования (нед.)	AST / АСТ				ALT / АЛТ			
			Treatment / Препарат	Placebo / Плацебо			Mean (intervention) Среднее значение (препарат)	SD (intervention) Стандартное отклонение (препарат)	Mean (placebo) Среднее значение (плацебо)	SD (placebo) Стандартное отклонение (плацебо)	Mean (intervention) Среднее значение (препарат)	SD (intervention) Стандартное отклонение (препарат)	Mean (placebo) Среднее значение (плацебо)	SD (placebo) Стандартное отклонение (плацебо)
Chachay et al.	Australia	2014	10	10	168.000	8	45	15	38	15	67.6	22.72	61.6	51.57
Faghihzadeh et al.	Iran	2014	25	25	42.000	12	22.62	6.41	21.04	5.53	36.67	15.56	33.92	16.43
Chen et al.	China	2015	30	30	54.600	13	23.5	10.51	27.51	11.64	33.86	18.69	34.93	24.68
Heebøll et al.	Denmark	2016	13	13	273.000	26	50.73	22.48	50.69	23.38	91.76	43.16	83.57	39.86
Asghari et al.	Iran	2018	25	26	50.400	12	32.52	11.19	34.27	21.06	46.2	25.19	40.94	28.81
Farzin et al.	Iran	2020	25	25	50.400	12	33.5	11.07	33.04	21.11	48.95	24.85	39.43	30.01

Table 2. Quality of the selected studies, based on the JADAD scale

Таблица 2. Качество выбранных исследований по шкале JADAD

Authors Авторы	Randomized Рандомизировано	Researcher blind Ослепление исследователей	Patient blind Ослепление пациентов	Account for all patients Учет всех пациентов	Total score Всего баллов
Chachay et al.	2	1	1	1	5
Faghihzadeh et al.	2	1	1	1	5
Chen et al.	2	1	1	0	4
Heebøll et al.	2	1	1	1	5
Asghari et al.	2	1	1	1	5
Farzin et al.	2	1	1	1	5

Eligible studies

In V.S. Chachay et al.'s study, 20 overweight or obese men diagnosed with NAFLD from 2011 to 2012 were selected from outpatient liver clinics in Brisbane, Australia. The primary inclusion criterion was hepatic steatosis in ultrasound. They were randomly divided into two groups of 10 people; one group received 3000 mg of resveratrol daily, and the other group received the same amount of placebo daily for eight weeks. The participants took three capsules containing 500 mg of resveratrol or placebo before breakfast and another three capsules before bed. The placebo was uniformly filled with microcellulose. Eight weeks of resveratrol administration did not reduce insulin resistance, steatosis, or abdominal fat distribution compared to baseline. No changes in plasma lipids or antioxidant activity were observed. ALT and AST levels increased in the intervention group, and none of the NAFLD features were improved compared to the placebo [17].

In the study of F. Faghihzadeh et al., 50 adults with NAFLD were randomly divided into two groups of 25 patients. One group received a daily capsule containing 500 mg of trans-resveratrol; the other group received the same medium-chain triglyceride as the placebo for 12 weeks. Serum levels of ALT and AST decreased significantly in both groups after 12 weeks. Patients who took resveratrol had a more significant decrease in ALT compared to the placebo group. Significant changes in inflammatory markers were observed in the resveratrol group, and inflammatory factors were lower compared to the baseline and placebo [2].

In the study by S. Chen et al., adults aged 20 to 60 with NAFLD diagnosed by ultrasound at Chongqing Hospital in China were selected. They were divided into two groups: resveratrol and placebo. The placebo group received two placebo capsules containing only pullulan and maltodextrin. The resveratrol group received two 150 mg capsules of resveratrol (along with pullulan and maltodextrin) twice a day for three months. The intervention had no significant effect on anthropometric characteristics. The two groups had no significant difference in the intensity of fatty liver infiltration. Resveratrol consumption did not affect the number of red and white blood cells, platelets, or hemoglobin concentration. The two groups had no significant difference in blood urea nitrogen or creatinine levels. The levels of ALT and AST in the resveratrol group were significantly lower at the end of the study. A significant decrease in mean serum glucose was found in the resveratrol group. HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) changes were significantly higher in the resveratrol group than in the placebo group. Changes in serum insulin and C-peptide levels were not significantly different between the two groups. Total cholesterol was significantly reduced

in the resveratrol group compared to the placebo group [13].

In the study by S. Heebøll et al., 28 obese patients with hepatic steatosis and at least one of the criteria of metabolic syndrome were included at Aarhus Hospital in Denmark. One group of participants was given the placebo three times a day, and the other group was assigned 500 mg of resveratrol three times daily (1500 mg daily). After six months, participants were admitted for end-of-trial tests. In this study, a daily dose of 1.5 g of resveratrol for six months did not lead to significant clinical improvement in patients with NAFLD and nonalcoholic steatohepatitis. Compared to the placebo group, resveratrol had no significant effect on ALT levels [16].

In the study of S. Asghari et al., 90 patients with NAFLD (men and women aged 20 to 60 with a body mass index between 25 and 35 kg/m²) were assigned to one of the following three groups for 12 weeks: caloric restriction low-calorie diet group ($n = 30$); resveratrol group ($n = 30$) who received 600 mg of pure trans-resveratrol daily (300 mg twice a day); and the placebo group ($n = 30$) who received two placebo capsules daily. ALT, AST, and lipid profiles in the resveratrol group did not change significantly compared to the placebo group. No significant changes were observed in the degree of hepatic steatosis, serum glycemic parameters, and high-density lipoprotein cholesterol and sirtuin-1 [15].

In the study of L. Farzin et al., 50 patients with NAFLD (35 men and 15 women) in the age range of 20 to 60 years and with a body mass index between 25 and 35 kg/m² at the Golgasht outpatient clinic in Tabriz (Iran) were randomly assigned to two groups for 12 weeks. The resveratrol group received two capsules per day, each containing 300 mg of resveratrol, and the placebo group received two placebo capsules containing corn starch daily. Resveratrol supplementation significantly reduced body weight, body mass index, and waist circumference. No significant changes were observed in the lipid profile, the serum's atherogenic index, and the level of liver enzymes [21].

Meta-analysis

Six studies with a total sample size of 128 patients in the treatment group and 128 patients in the placebo group had the necessary data to be included in the meta-analysis. The random effect model was used for meta-analysis. Figures 2 and 3 show that resveratrol did not significantly affect AST and ALT levels in NAFLD patients.

Subgroup analysis based on the intervention duration (less than or higher than 12 weeks) showed that resveratrol did not affect AST and ALT levels either less than or more than 12 weeks. (Figs. 4, 5).

Moreover, the intervention dose (less than or more than 600 mg/d) had no significant effect on the results. (Figs. 6, 7).

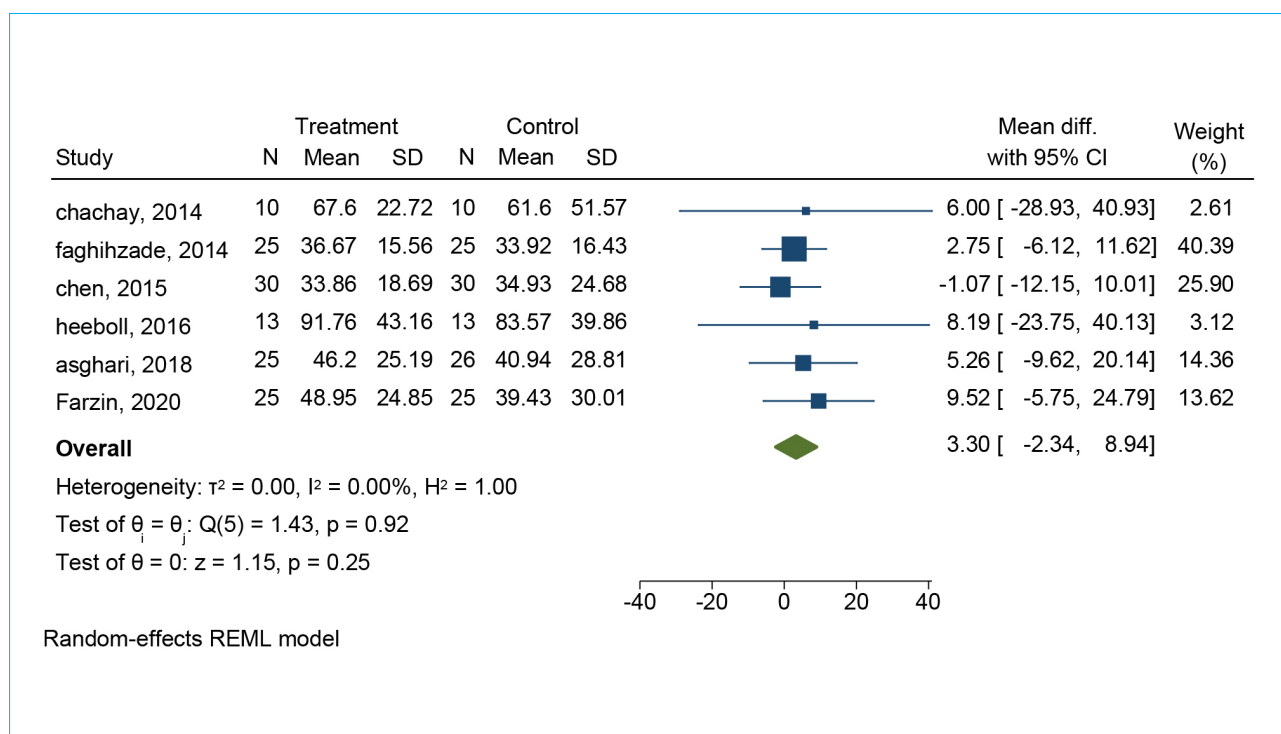


Figure 2. Forest plot for the impact of resveratrol on the serum ALT

Рисунок 2. Форест-диаграмма влияния ресвератрола на уровень АЛТ в сыворотке

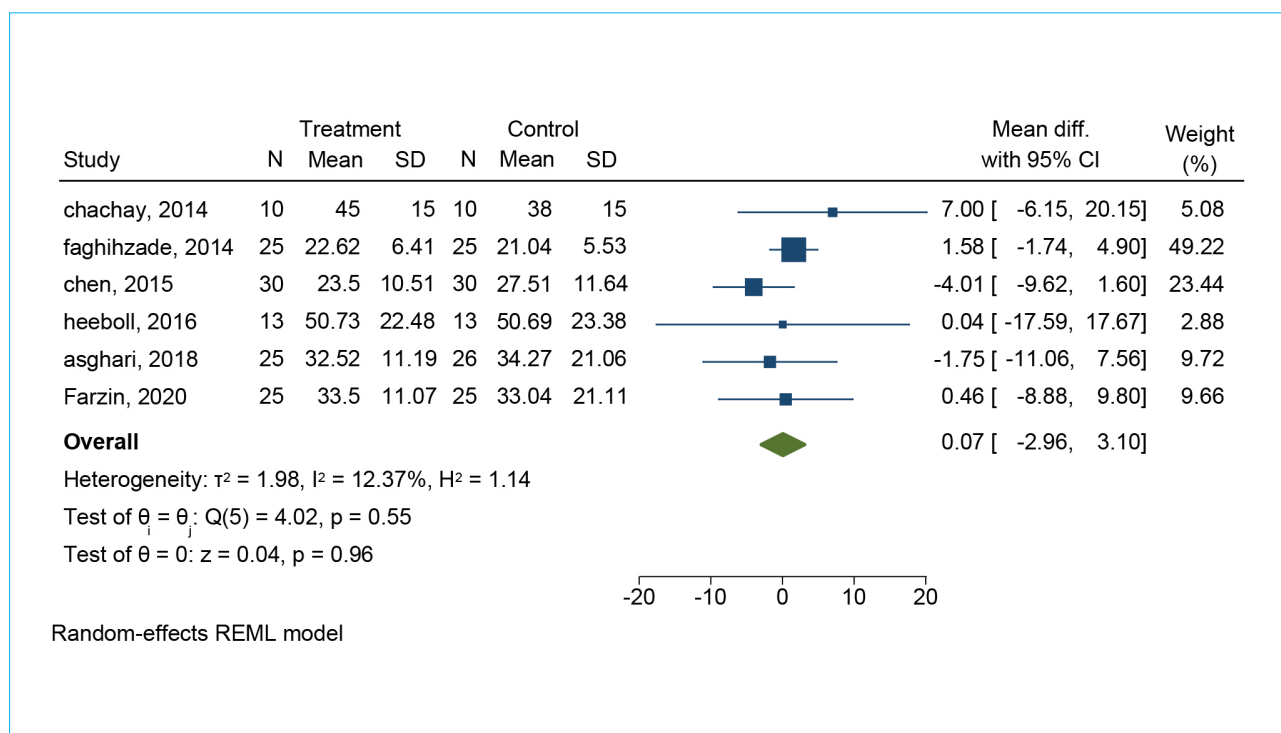


Figure 3. Forest plot for the impact of resveratrol on the serum AST

Рисунок 3. Форест-диаграмма влияния ресвератрола на уровень АСТ в сыворотке

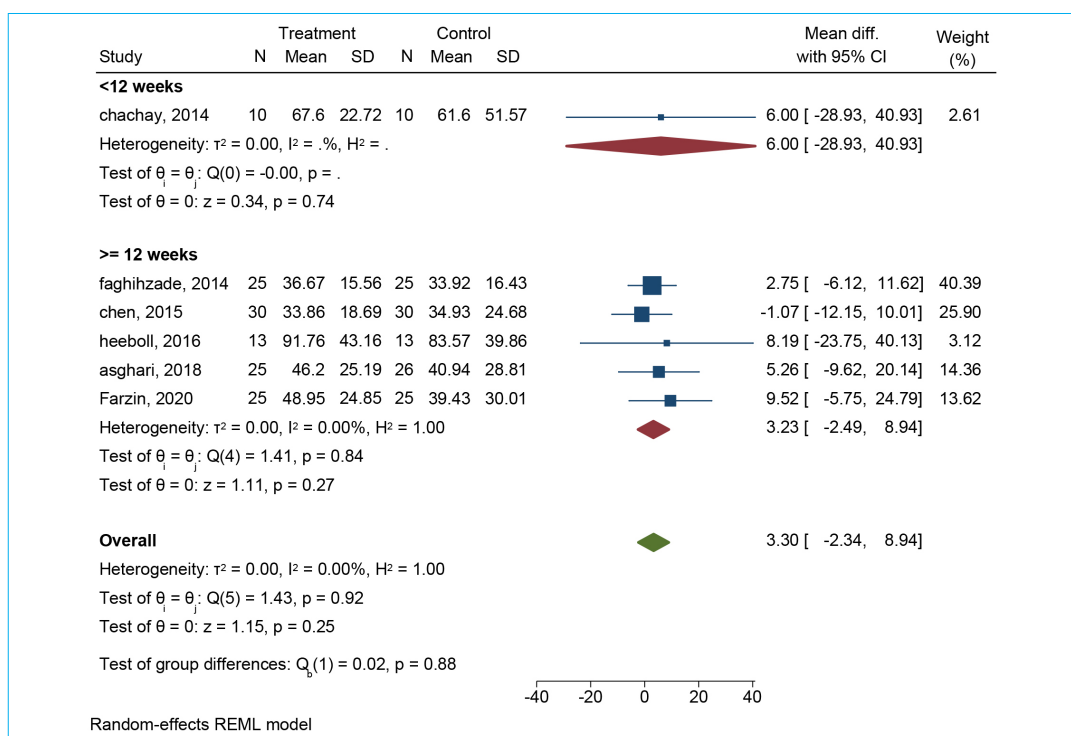


Figure 4. Forest plot for subgroup analysis based on the intervention duration for the impact of resveratrol on the serum ALT

Рисунок 4. Форест-диаграмма для анализа подгрупп на основе продолжительности вмешательства по влиянию ресвератрола на уровень АЛТ в сыворотке

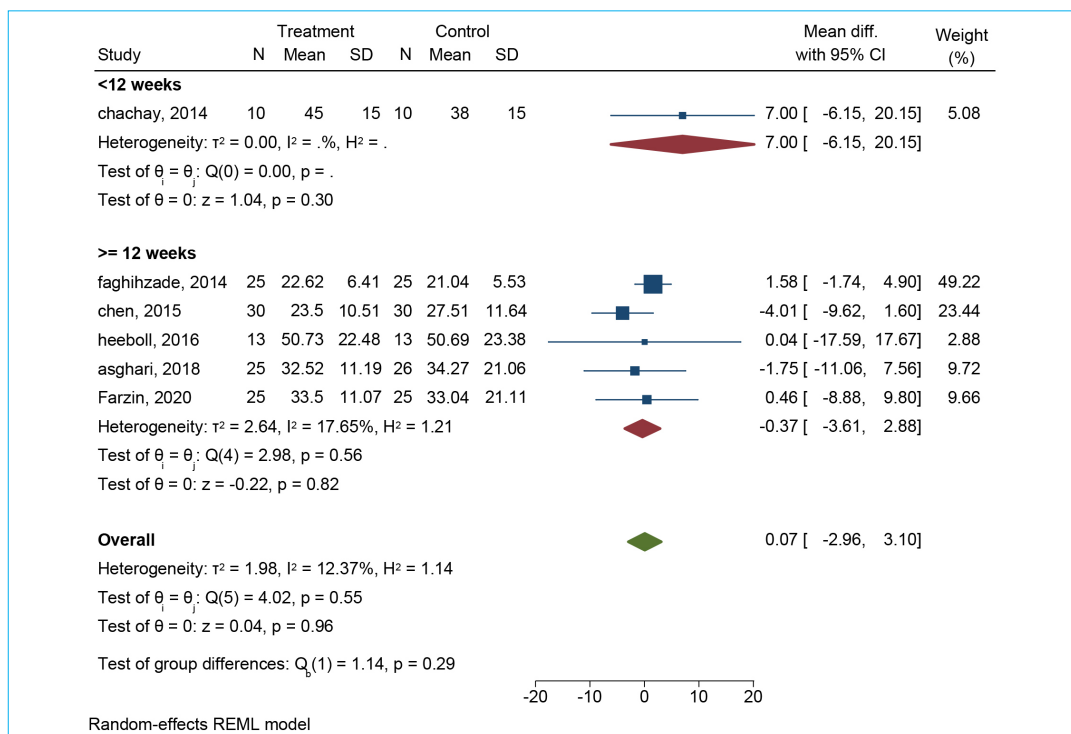


Figure 5. Forest plot for subgroup analysis based on the intervention duration for the impact of resveratrol on the serum AST

Рисунок 5. Форест-диаграмма для анализа подгрупп на основе продолжительности вмешательства по влиянию ресвератрола на уровень АСТ в сыворотке

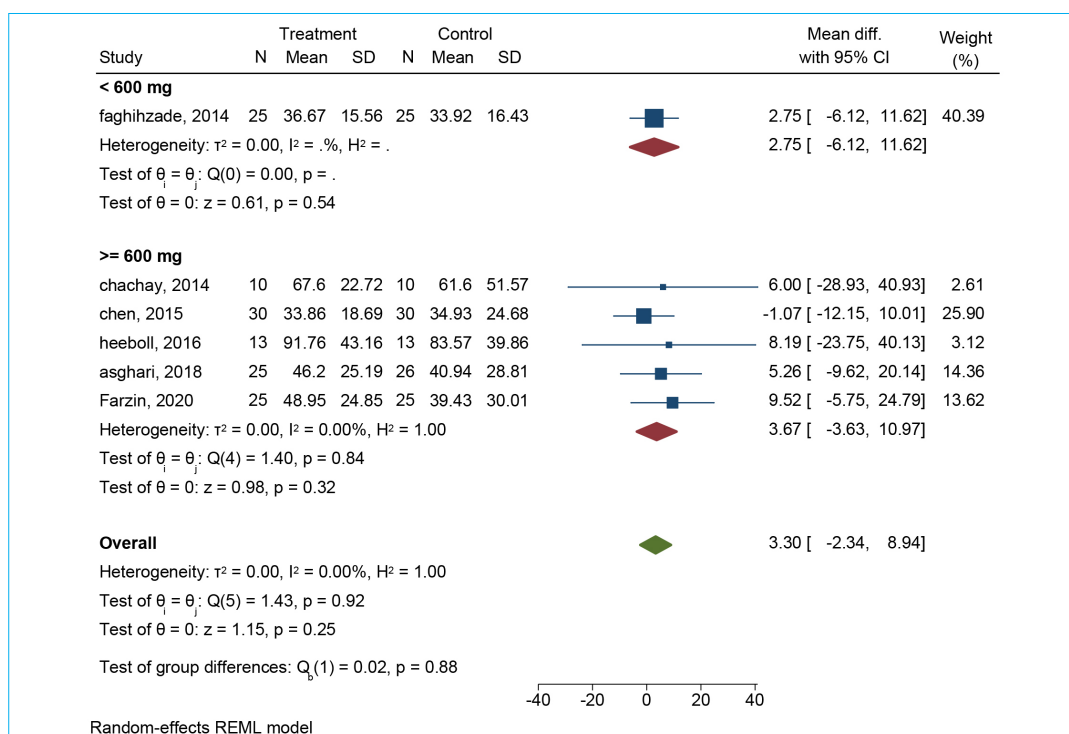


Figure 6. Forest plot for subgroup analysis based on the resveratrol dose for the impact of resveratrol on the serum ALT

Рисунок 6. Форест-диаграмма для анализа подгрупп на основе дозы препарата по влиянию ресвератрола на уровень АЛТ в сыворотке

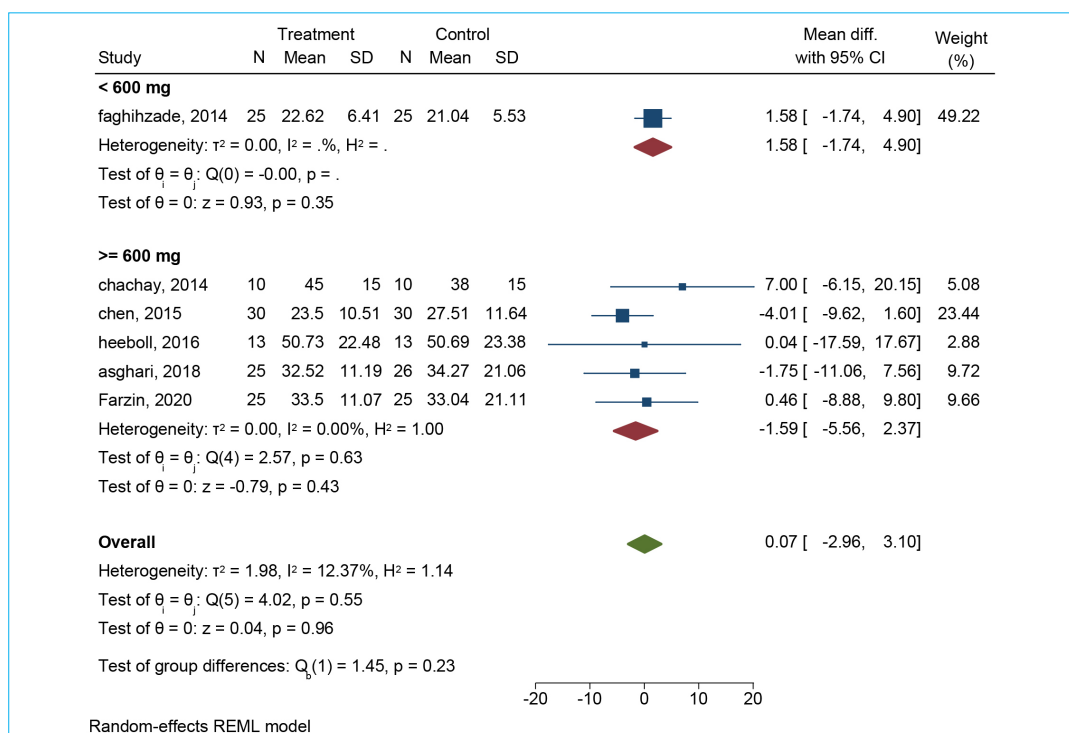


Figure 7. Forest plot for subgroup analysis based on the resveratrol dose for the impact of resveratrol on the serum AST

Рисунок 7. Форест-диаграмма для анализа подгрупп на основе дозы препарата по влиянию ресвератрола на уровень АСТ в сыворотке

Discussion

In this study, the effect of resveratrol on ALT and AST levels was investigated in NAFLD patients. In NAFLD, the level of these two liver enzymes increases due to the dysfunction of hepatocytes and, following the reduction of liver fat density (after therapeutic interventions), the decline of these enzymes is widely considered a sign of the beneficial effect of treatments. This meta-analysis included only RCTs, and there was no time limit for the literature search.

This systematic review and meta-analysis showed that resveratrol supplementation does not affect serum ALT and AST levels in NAFLD patients.

Similarly, no significant effect was observed in the meta-analysis study by M. Darand et al., which investigated the effect of resveratrol on liver enzymes in older adults. However, the subgroup analysis found that the findings might have been influenced by resveratrol dose, study duration, and population health status [1]. On the other hand, we found that neither resveratrol dose nor intervention duration had any significant effect on the serum liver enzymes.

A significant effect was observed in the meta-analysis study by S. Soltani et al. However, the reviewed studies were not limited to NAFLD patients [22]. A systematic review and meta-analysis by S. Wei et al., including five randomized controlled trials, also

showed that resveratrol did not affect liver enzymes in NAFLD patients [6].

The meta-analysis study by M. Akbari et al. showed that resveratrol does not significantly affect the level of liver enzymes in patients with metabolic syndrome [23].

M. Darand et al.'s study showed that the effect of resveratrol on liver health might be affected by the age of the participants [1]. Because of limitations in the available data, we could not run a subgroup analysis based on the age range of the patients. Therefore, the effect of age is still in question.

One of the possible reasons for the lack of effect of resveratrol on liver enzymes is the length of the period of taking the supplement. In this study, the subgroup analysis showed that taking resveratrol supplements even in more extended periods doesn't improve the liver enzymes. However, considering the small number of studies in the subgroup analysis, its interpretation should be done cautiously, and more studies with extended periods are needed.

There are still some limitations regarding the interpretation of the results. Most included studies had few participants, and the treatment duration was almost short. More RCTs with more participants and more extended follow-up are needed. Moreover, it should be considered that liver function tests are not the only clinical outcomes of liver health, not the best.

Литература / References

1. Darand M., Farrokhzad A., Ghavami A., Hadi A., Karimi E., Fadel A., et al. Effects of resveratrol supplementation on liver enzymes: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2021;75(3):e13692. DOI: 10.1111/ijcp.13692
2. Faghihzadeh F., Adibi P., Rafiei R., Hekmatdoost A. Resveratrol supplementation improves inflammatory biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nutr Res.* 2014;34(10):837–43. DOI: 10.1016/j.nutres.2014.09.005
3. Mojiri-Forushani H., Hemmati A., Khanzadeh A., Zaheidi A. Effectiveness of grape seed extract in patients with nonalcoholic fatty liver: A randomized double-blind clinical study. *Hepat Mon.* 2022;22(1):e132309. DOI: 10.5812/hepatmon-132309
4. Elgebaly A., Radwan I.A., AboElnas M.M., Ibrahim H.H., Eltoomy M.F., Atta A.A., et al. Resveratrol supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2017;26(1):59–67. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.261.ely
5. Teng M.L., Ng C.H., Huang D.Q., Chan K.E., Tan D.J., Lim W.H., et al. Global incidence and prevalence of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol.* 2023;29(Suppl):S32–42. DOI: 10.3350/cmh.2022.0365
6. Wei S., Yu X. Efficacy of resveratrol supplementation on liver enzymes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021;57:102635. DOI: 10.1016/j.ctim.2020.102635
7. Faghihzadeh F., Adibi P., Hekmatdoost A. The effects of resveratrol supplementation on cardiovascular risk factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Nutr.* 2015;114(5):796–803. DOI: 10.1017/S0007114515002433
8. Kantartzis K., Fritsche L., Bombrich M., Machann J., Schick F., Staiger H., et al. Effects of resveratrol supplementation on liver fat content in overweight and insulin-resistant subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(7):1793–7. DOI: 10.1111/dom.13268
9. Teimouri M., Homayouni-Tabrizi M., Rajabian A., Amiri H., Hosseini H. Anti-inflammatory effects of resveratrol in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Complement Ther Med.* 2022;70:102863. DOI: 10.1016/j.ctim.2022.102863
10. Dolinsky V.W., Dyck J.R. Calorie restriction and resveratrol in cardiovascular health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1812(11):1477–89. DOI: 10.1016/j.bbdis.2011.06.010
11. Baur J.A., Pearson K.J., Price N.L., Jamieson H.A., Lerin C., Kalra A., et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature.* 2006;444(7117):337–42. DOI: 10.1038/nature05354
12. Lagouge M., Argmann C., Gerhart-Hines Z., Meziane H., Lerin C., Daussin F., et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1α. *Cell.* 2006;127(6):1109–22. DOI: 10.1016/j.cell.2006.11.013
13. Chen S., Zhao X., Ran L., Wan J., Wang X., Qin Y., et al. Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Dig Liver Dis.* 2015;47(3):226–32. DOI: 10.1016/j.dld.2014.11.015
14. Mahmood W.A., Mshimesh B.A.R., Khazaal F.A.K., Jasim S.Y., Mahmood A.A. Potential effects of resvera-

- trol on obesity-related nephropathy in Iraqi obese women. *J Pharm Sci Res.* 2018;10(5):999–1005.
15. Asghari S., Asghari-Jafarabadi M., Somi M.H., Ghavami S.M., Raftaf M. Comparison of calorie-restricted diet and resveratrol supplementation on anthropometric indices, metabolic parameters, and serum sirtuin-1 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Nutr.* 2018;37(3):223–33. DOI: 10.1080/07315724.2017.1392264
 16. Heebøll S., Kreuzfeldt M., Hamilton-Dutoit S., Kjør Poulsen M., Stødkilde-Jørgensen H., Møller H.J., et al. Placebo-controlled, randomised clinical trial: High-dose resveratrol treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51(4):456–64. DOI: 10.3109/00365521.2015.1107620
 17. Chachay V.S., Macdonald G.A., Martin J.H., Whitehead J.P., O'Moore-Sullivan T.M., Lee P., et al. Resveratrol does not benefit patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(12):2092–103.e1–6. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.02.024
 18. Higgins J.P.T., Thomas J., Chandler J., Cumpston M., Li T., Page M.J., et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. *John Wiley & Sons*, 2019.
 19. Wan X., Wang W., Liu J., Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14(1):135. DOI: 10.1186/1471-2288-14-135
 20. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J.M., Gavaghan D.J., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1–12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
 21. Farzin L., Asghari S., Raftaf M., Asghari-Jafarabadi M., Shirmohammadi M. No beneficial effects of resveratrol supplementation on atherogenic risk factors in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Vitam Nutr Res.* 2020;90(3–4):279–89. DOI: 10.1024/0300-9831/a000528
 22. Soltani S., Sharifi-Zahabi E., Sangsefidi Z.S., Ahmadi Vasmehjani A., Meshkini F., Clayton Z.S., et al. The effect of resveratrol supplementation on biomarkers of liver health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2023;37(3):1153–66. DOI: 10.1002/ptr.7719
 23. Akbari M., Tamtaji O.R., Lankarani K.B., Tabrizi R., Dadgostar E., Haghighat N., et al. The effects of resveratrol on lipid profiles and liver enzymes in patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis.* 2020;19(1):25. DOI: 10.1186/s12944-020-1198-x

Information about the authors

Pardis Ebrahimpour — Department of Nutrition and Food Hygiene, Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences.
Contact information: Pardisebrpour@gmail.com;
6517838636, Hamadan, Shaheed Fahmideh Ave.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5437-4402>

Mohammad Karamian — Department of Nutrition and Food Hygiene, Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences.
Contact information: mohamedkaramyan2000@gmail.com;
6517838636, Hamadan, Shaheed Fahmideh Ave.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8298-7121>

Amrollah Sharifi* — Department of Nutrition and Food Hygiene, Nutrition Health Research Center, Hamadan University of Medical Sciences.
Contact information: a.sharifi1983@gmail.com;
6517838636, Hamadan, Shaheed Fahmideh Ave.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3164-0479>

Сведения об авторах

Эбрахмпур Пардис — кафедра питания и пищевой гигиены Студенческого исследовательского комитета Хамаданского университета медицинских наук.
Контактная информация: Pardisebrpour@gmail.com;
6517838636, Хамадан, просп. Шахида Фахмиде.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5437-4402>

Карамян Мохаммад — кафедра питания и пищевой гигиены Студенческого исследовательского комитета Хамаданского университета медицинских наук.
Контактная информация: mohamedkaramyan2000@gmail.com;
6517838636, Хамадан, проспект Шахида Фахмиде.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8298-7121>

Шарифи Амролла* — кафедра питания и пищевой гигиены Студенческого исследовательского комитета Хамаданского университета медицинских наук.
Контактная информация: a.sharifi1983@gmail.com;
6517838636, Хамадан, проспект Шахида Фахмиде.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3164-0479>

Поступила: 31.10.2023 Принята: 02.12.2023 Опубликовано: 29.02.2024
Submitted: 31.10.2023 Accepted: 02.12.2023 Published: 29.02.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Сравнительный анализ результатов лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D2- и D3-лимфаденэктомией в лечении больных раком правой половины ободочной кишки

А.А. Невольских¹, В.А. Авдеенко^{1*}, Ю.Ю. Михалева¹, Т.П. Почуев¹,
П.В. Соколов¹, Р.Ф. Зибиров¹, И.П. Резник¹, Н.Д. Силин², Л.О. Петров¹,
С.А. Иванов^{1,4}, А.Д. Каприн^{3,4}

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

² Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Введение. Стандартный объем удаляемых групп лимфатических узлов при раке правой половины ободочной кишки (РППОК) не определен. Согласно японским клиническим рекомендациям, необходимо во всех случаях, за исключением I стадии, выполнять D3-лимфодиссекцию, тогда как согласно европейским и российским клиническим рекомендациям в стандартный объем хирургического вмешательства входит только D2-лимфаденэктомия. Отдаленные результаты при РППОК в зависимости от выбора D2- и D3-лимфодиссекции не изучены. Проведение исследований, позволяющих улучшить отдаленные результаты лечения больных РППОК, актуально.

Цель исследования: Сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных РППОК, оперированных в объеме лапароскопической правосторонней гемиколэктомии в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФБГУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в 2018–2022 годах.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2023 г. в исследование были включены 174 пациента с РППОК I–III стадий: у 106 больных хирургическое лечение было выполнено в объеме лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D2-лимфодиссекцией, у 68 — с D3-лимфодиссекцией. При оценке однородности и сопоставимости групп по исходным параметрам, таким как клиническая стадия, пол, возраст, индекс массы тела и локализация опухоли, была отмечена разнородность, что не позволяло напрямую проводить сравнительную оценку обеих групп. С целью адекватного подбора групп была применена методика псевдорандомизации, после проведения которой группы ($n = 68$) стали статистически сопоставимы по всем основным клиническим параметрам.

Результаты. Статистически значимые различия были получены по медиане длительности хирургического вмешательства, которая была выше в группе больных с D3-лимфодиссекцией — 150 (60–393) и 213 (70–390) минут ($p < 0,001$) и по медиане времени отхождения газов — 2-е (1–4) и 3-и (1–9) сутки соответственно ($p = 0,042$). Послеоперационные осложнения, в соответствии с классификацией Клавье — Диндо, возникли у 16 (23,5 %) больных в группе с D2-лимфодиссекцией и у 15 больных (22,1 %) в группе с D3-лимфодиссекцией ($p = 0,999$); осложнения III–V степени отмечены в 2 (2,9 %) случаях в одной и другой группах соответственно ($p = 0,999$). Послеоперационный койко-день составил 6 дней для пациентов в обеих группах ($p = 0,369$). При патоморфологической оценке удаленного препарата медиана количества исследованных лимфатических узлов была достоверно выше в группе с D3-лимфодиссекцией и составила 14 (1–52) и 19 (3–59) соответственно ($p < 0,001$). Поражение апикальных лимфатических узлов (группы 203, 213, 223) отмечено у 2 (3 %) больных.

В группе с D2-лимфодиссекцией отдаленные метастазы регистрировали в два раза чаще по сравнению с группой с D3-лимфодиссекцией — у 8 (11,8 %) и 4 (5,9 %) пациентов соответственно ($p = 0,365$). Местный рецидив не был установлен ни в одном случае. Показатели трехлетней общей и безрецидивной выживаемости составили $94,8 \pm 3,0$ и 100 % ($p = 0,149$) и $80,5 \pm 5,8$ и $88,7 \pm 5,8$ % ($p = 0,177$) соответственно.

Выводы. Опыт применения тотальной мезоколонэктомии с D3-лимфодиссекцией при РППОК свидетельствует о безопасности данного хирургического вмешательства в сравнении с традиционной хирургической техникой, при этом мы не получили статистически значимых различий по выживаемости больных. Для окончательного определения роли D3-лимфодиссекции в лечении больных РППОК необходимы многоцентровые рандомизированные исследования.

Ключевые слова: рак правой половины ободочной кишки, D3-лимфодиссекция, тотальная мезоколонэктомия, апикальные лимфатические узлы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Невольских А.А., Авдеенко В.А., Михалева Ю.Ю., Почуев Т.П., Соколов П.В., Зибиров Р.Ф., Резник И.П., Силин Н.Д., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д. Сравнительный анализ результатов лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D2- и D3-лимфаденэктомией в лечении больных раком правой половины ободочной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):47–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-47-57>

Comparative Analysis of the Outcomes of Laparoscopic Right Hemicolectomy with D2 and D3 Lymphadenectomy in the Treatment of Patients with Right Colon Cancer

Aleksey A. Nevolskikh¹, Violetta A. Avdeenko^{1*}, Yulia Yu. Mikhaleva¹, Taras P. Pochuev¹, Pavel V. Sokolov¹, Ruslan F. Zibirov¹, Ivan P. Reznik¹, Nikita D. Silin², Leonid O. Petrov¹, Sergei A. Ivanov^{1,4}, Andrey D. Kaprin^{3,4}

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center, Obninsk, Russian Federation

² Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — Branch of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Obninsk, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Introduction. The standard volume of removed groups of lymph nodes for right colon cancer (RCC) has not been determined. According to Japanese clinical guidelines, it is necessary to perform D3 lymphadenectomy in all cases, except stage I, while according to European and Russian clinical guidelines, the standard scope of surgical intervention includes only D2 lymphadenectomy. There are no long-term results regarding differences between D2 and D3 lymph node dissection in RCC; therefore, it is relevant to conduct studies to improve the long-term results of treatment of patients with RCC.

Aim: to comparatively evaluate the results of treatment of patients with RCC who underwent laparoscopic right hemicolectomy at A. Tsyb Medical Radiological Research Center.

Materials and methods. Conducted from 2018 to 2023, the study included 174 patients with stage I–III RCC: in 106 patients, laparoscopic right hemicolectomy with D2 lymph node dissection was performed, in 68 patients — with D3 lymph node dissection. When assessing the homogeneity and comparability of the groups, according to input parameters, such as clinical stage, gender, age, body mass index and tumor location, their heterogeneity was noted, which did not allow a direct comparative assessment of both groups. To eliminate heterogeneity and adequately select groups, a pseudorandomization technique was used, after which the groups ($n = 68$) became statistically comparable in all main clinical parameters.

Results. Statistically significant differences were obtained in the median duration of surgical intervention, which was longer in the group of patients with D3 lymph node dissection — 150 (60–393) and 213 (70–390) minutes ($p < 0.001$), and in the median time of flatus passage — 2 (1–4) and 3 (1–9) days, respectively ($p = 0.042$). Postoperative complications in accordance with the Clavien — Dindo classification occurred in 16 (23.5 %) patients in the group with D2 and in 15 patients (22.1 %) in the group with D3 lymph node dissection ($p = 0.999$); III–V grade complications were noted in 2 (2.9 %) cases in each group ($p = 0.999$). Postoperative hospital stay was 6 days for patients in both groups ($p = 0.369$).

During pathomorphological assessment of the removed specimen, the median number of examined lymph nodes was significantly higher in the group with D3 lymph node dissection: 14 (1–52) and 19 (3–59) lymph nodes, respectively ($p < 0.001$). Involvement of apical lymph nodes (groups 203, 213, 223) was noted in 2 (3 %) patients.

In the group with D2 lymph node dissection, distant metastases were recorded twice as often as in the group with D3 lymph node dissection — in 8 (11.8 %) and 4 (5.9 %) patients, respectively ($p = 0.365$). Local recurrence was not established in any case. The three-year overall and disease-free survival rates were 94.8 ± 3.0 and 100 % ($p = 0.149$) and 80.5 ± 5.8 and 88.7 ± 5.8 % ($p = 0.177$), respectively.

Conclusions. The experience of using total mesocolonectomy with D3 lymph node dissection for RCC indicates the safety of this surgical intervention in comparison with traditional surgical techniques, while we did not obtain statistically significant differences in patient survival. To definitively determine the role of D3 lymph node dissection in the treatment of patients with RCC, large multicenter randomized studies are certainly needed.

Keywords: right colon cancer, D3 lymph node dissection, total mesocolonectomy, apical lymph nodes

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

For citation: Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Mikhaleva Yu.Yu., Pochuev T.P., Sokolov P.V., Zibirov R.F., Reznik I.P., Silin N.D., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Comparative Analysis of the Outcomes of Laparoscopic Right Hemicolectomy with D2 and D3 Lymphadenectomy in the Treatment of Patients with Right Colon Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):47–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-47-57>

Введение

Подходы к лечению больных раком ободочной кишки значительно изменились в последние 10–15 лет. При этом принципы тотальной мезоректумэктомии, подтвердившие свою эффективность при раке прямой кишки, отчасти были экстраполированы на операции на ободочной кишке. Прецизионная техника мобилизации, преимущественно острым путем в пределах существующих эмбриональных слоев в едином футляре с покрывающей ободочную кишку собственной фасцией, лимфатическими узлами и потенциальными метастазами опухоли, доказала свою эффективность как в клинических исследованиях, так и в работах на патоморфологическом материале [1–3]. В настоящее время принципы тотальной мезоколонэктомии с высоким лигированием магистральных сосудов вошли в клинические рекомендации по лечению пациентов с любой локализацией опухоли в ободочной кишке [4–7]. Однако стандартный объем удаляемых групп лимфатических узлов не определен. Если классический европейский подход предполагает выполнение D2-лимфодиссекции с высокой перевязкой питающих сосудов [3, 8], то в азиатских странах всем пациентам со II–III стадиями, а также на усмотрение хирурга — при I стадии, рекомендуется выполнение D3-лимфодиссекции [7]. При этом следует отметить, что частота поражения апикальных лимфатических узлов, по данным наиболее крупных многоцентровых исследований, составляет 3–5 % [9–12].

Существуют большие различия в понимании объема D3-лимфодиссекции при раке правой половины ободочной кишки (РППОК). Чаще всего под этим термином подразумевается удаление клетчатки по передней поверхности верхней брыжеечной вены [13]. Вместе с тем ряд авторов предлагает выполнять удаление лимфатических узлов, расположенных по передней поверхности верхней брыжеечной артерии [7, 14] и даже по задней поверхности верхней брыжеечной вены [15]. По мнению M. Spasojevic et al. [15], каждый из компартментов (передний, латеральный и задний — по отношению к верхним брыжеечным сосудам) содержит 5–6 лимфатических узлов, поражение которых может происходить при РППОК.

Несмотря на дискуссию в литературе по поводу оптимального объема лимфодиссекции при РППОК, отдаленных результатов завершенных рандомизированных исследований по D2- и D3-лимфодиссекции нет. В этой связи актуальным представляется

проведение любых исследований, данные которых позволили бы улучшить отдаленные результаты лечения больных.

Целью настоящего исследования является сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных РППОК, оперированных в объеме лапароскопической правосторонней гемиколэктомии в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФБГУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в 2018–2022 годах.

Материалы и методы

В период с 2018 по 2023 г. в исследование были включены 174 пациента со злокачественными новообразованиями правой половины ободочной кишки I–III стадий, при этом у 106 больных хирургическое лечение было выполнено в объеме лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D2-лимфодиссекцией, а у 68 — с D3-лимфодиссекцией.

В процессе хирургического вмешательства, в зависимости от предпочтений хирурга, использовался либо медиальный, либо каудо-краниальный путь мобилизации. Независимо от этого при мобилизации толстой кишки по задней поверхности диссекцию выполняли в пределах существующих анатомических слоев между париетальной фасцией, покрывающей органы брюшинного пространства (фасцией Герота), и мезоколической фасцией. При больших опухолях, инфильтрирующих мезоколическую клетчатку, при необходимости диссекцию выполняли ретрофасциально с удалением фасции Герота на участке, прилежащем к опухоли, во избежание вовлечения циркулярной границы резекции при последующем патоморфологическом исследовании. При D2-лимфодиссекции обработку подвздошно-ободочных, правых ободочных сосудов производили без удаления жировой клетчатки по ходу передней поверхности. Выполнение D3-лимфодиссекции подразумевало удаление лимфатических узлов, расположенных по передней поверхности верхней брыжеечной вены. При этом при опухолях слепой кишки и восходящего отдела ободочной кишки достаточным считали удаление лимфатических узлов групп 203 и 213 в соответствии с японской классификацией [7], тогда как при опухолях печеночного изгиба и правой половины поперечно-ободочной кишки дополнительно выполняли диссекцию в основании средней ободочной артерии с удалением лимфатических узлов группы 223. Во всех случаях формирование

анастомоза выполняли экстракорпорально через лапаротомный мини-доступ с использованием ручного шва методом по типу «бок-в-бок».

При оценке однородности и сопоставимости групп по входным параметрам, таким как клиническая стадия, пол, возраст, индекс массы тела и локализация опухоли, была отмечена их разнородность (табл. 1). Медиана индекса массы тела была выше в группе с D2-лимфодиссекцией ($p = 0,015$). Также группы были неоднородны по стадии заболевания ($p = 0,008$), что не позволяло напрямую проводить сравнительную оценку обеих групп.

С целью устранения разнородности и адекватного подбора групп была применена методика псевдорандомизации, для проведения которой использовали статистический пакет IBM SPSS Statistics 23.0. При помощи логистической регрессии для каждого пациента был получен новый числовой параметр, объединяющий в себе такие ключевые параметры, как категории cT и cN, локализация опухоли, возраст, пол, а также индекс массы тела пациента. В дальнейшем по этому объединенному параметру и были сформированы группы. Каждому пациенту из группы правосторонней гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией подбирали пациента с наиболее близким цифровым значением из группы правосторонней гемиколэктомии с D2-лимфодиссекцией.

После проведения псевдорандомизации группы стали статистически сопоставимы по всем основным клиническим параметрам (табл. 2).

При описательной статистике основные параметры представлены в виде медиан ряда значений показателей, в скобках указаны минимальные и максимальные значения. Оценку уровня статистической значимости различий между показателями проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия считали достоверными при величине p меньше 0,05. Анализ выживаемости больных производили по методу Каплана — Мейера. При оценке показателей общей выживаемости «событием» считали смерть пациента от любой из причин. При расчете безрецидивной выживаемости считали «событием» местный рецидив, отдаленное метастазирование или смерть пациента.

Результаты

При оценке непосредственных результатов медиана длительности хирургического вмешательства была выше в группе больных с D3-лимфодиссекцией — 150 (60–393) и 213 (70–390) минут ($p < 0,001$). Медиана объема кровопотери составила 100 мл в обеих группах ($p = 0,418$). Интраоперационные осложнения, представленные в нашей работе кровотечением из притоков верхней брыжеечной вены, имели место у 1 (1,5 %) пациента при D2-лимфодиссекции и у 2 (2,9 %) — при D3-лимфодиссекции ($p = 0,999$).

В группе с D2-лимфодиссекцией конверсия доступа была выполнена у 4 (5,9 %) пациентов и была обусловлена в одном случае выраженным спаечным

Таблица 1. Характеристика входных групп
Table 1. Characteristics of entrance groups

Параметр / <i>Parameter</i>	Группа D2 / <i>Group D2</i> (<i>n</i> = 106)	Группа D3 / <i>Group D3</i> (<i>n</i> = 68)	<i>p</i>
Пол / <i>Gender</i>			
мужчины / <i>male</i>	52 (49,1 %)	27 (39,7 %)	0,275
женщины / <i>female</i>	54 (50,9 %)	41 (60,3 %)	
Медиана возраста, годы <i>Median age, years</i>	68 (34–85)	65 (40–88)	0,113
Возраст / <i>Age</i>			
< 70 лет / < 70 years	65 (61,3 %)	47 (69,1 %)	0,333
> 70 лет / < 70 years	41 (38,7 %)	21 (30,9 %)	
Медиана индекса массы тела, кг/м ² / <i>Median body mass index, kg/m²</i>	29,5 (16,7–38,7)	27,6 (18,0–42,2)	0,015
Локализация / <i>Localization</i>			
C18.0	36 (34,0 %)	25 (36,8 %)	0,799
C18.2	40 (37,7 %)	28 (41,2 %)	
C18.3	16 (15,1 %)	9 (13,2 %)	
C18.4	14 (13,2 %)	6 (8,8 %)	
Стадия клиническая (cStage) / <i>Clinical stage</i>			
I стадия / <i>Stage I</i>	28 (26,4 %)	7 (10,3 %)	0,008
II стадия / <i>Stage II</i>	47 (44,3 %)	28 (41,2 %)	
III стадия / <i>Stage III</i>	31 (29,2 %)	33 (48,5 %)	

Таблица 2. Характеристика псевдорандомизированных групп**Table 2.** Characteristics of pseudorandomized groups

Параметр / <i>Parameter</i>	Группа D2 / <i>Group D2</i> (<i>n</i> = 68)	Группа D3 / <i>Group D3</i> (<i>n</i> = 68)	<i>p</i>
Пол / <i>Gender</i>			
мужчины / <i>male</i>	27 (39,7 %)	27 (39,7 %)	0,999
женщины / <i>female</i>	41 (60,3 %)	41 (60,3 %)	
Медиана возраста, годы / <i>Median age, years</i>	65 (40–85)	65 (40–88)	0,961
Возраст / <i>Age</i>			
< 70 лет / < 70 years	51 (75,0 %)	47 (69,1 %)	0,567
> 70 лет / < 70 years	17 (25,0 %)	21 (30,9 %)	
Медиана индекса массы тела, кг/м ² / <i>Median body mass index, kg/m²</i>	28,2 (16,9–38,1)	27,6 (18,0–42,2)	0,251
Локализация / <i>Localization</i>			
C18.0	25 (36,8 %)	25 (36,8 %)	0,865
C18.2	26 (38,2 %)	28 (41,2 %)	
C18.3	8 (11,8 %)	9 (13,2 %)	
C18.4	9 (13,2 %)	6 (8,8 %)	
Стадия клиническая (cStage) / <i>Clinical stage</i>			
I стадия / <i>Stage I</i>	14 (20,6 %)	7 (10,3 %)	0,206
II стадия / <i>Stage II</i>	28 (41,2 %)	28 (41,2 %)	
III стадия / <i>Stage III</i>	26 (38,2 %)	33 (48,5 %)	

процессом и рубцовыми изменениями брыжейки ободочной кишки, во втором — плотным прилежанием опухоли к двенадцатиперстной кишке, в третьем — кровотечением из магистральных сосудов и в четвертом случае — техническими трудностями ввиду большого размера новообразования. Конверсия доступа в группе D3-лимфодиссекции была проведена лишь в одном случае (1,5 %) из-за наличия спаечного процесса в брюшной полости и больших размеров опухоли. Комбинированные хирургические вмешательства выполнены у 4 (5,9 %) при D2-лимфодиссекции и 5 (7,4 %) пациентов ($p = 0,746$) при D3-лимфодиссекции.

Медиана отделяемого по дренажу на 2-е сутки в обеих группах составила 50 мл ($p = 0,429$), также не были получены различия по медиане удаления дренажа из брюшной полости — 3 (1–7) и 4 (1–15) суток при D2- и D3-лимфодиссекции соответственно ($p = 0,094$). По медиане времени отхождения газов были отмечены статистически значимые различия — 2-е (1–4) и 3-и (1–9) сутки соответственно ($p = 0,042$), при этом медиана отхождения стула не отличалась — 4-е сутки ($p = 0,552$). Послеоперационный койко-день составил 6 дней для пациентов в обеих группах ($p = 0,369$).

При оценке послеоперационных осложнений, согласно классификации Клавьен — Диндо (Clavien–Dindo), их общая частота в группе пациентов с D2-лимфодиссекцией составила 23,5 % (16 больных) и 22,1 % (15 пациентов) — в группе с D3-лимфодиссекцией ($p = 0,999$). Результаты

оценки послеоперационных осложнений III–V степени также не показали значимых различий — по 2 (2,9 %) случая в обеих группах ($p = 0,999$). Смерть пациента в послеоперационном периоде зафиксирована в 1 случае на 19-е сутки после выполнения лапароскопической симультанной правосторонней гемиколэктомии с D2-лимфодиссекцией и холецистэктомией ввиду перфорации двенадцатиперстной кишки, сепсиса и полиорганной недостаточности.

При патоморфологической оценке удаленного препарата медианы протяженности препарата (31 см (19–88) и 33 см (18–70); $p = 0,343$) и опухоли (4 см (1,5–10) и 5 см (2–11); $p = 0,052$) в группах с D2- и с D3-лимфодиссекцией соответственно не различались. Медиана количества исследованных лимфатических узлов была достоверно выше в группе с D3-лимфодиссекцией — 14 (1–52) и 19 (3–59) лимфатических узлов соответственно ($p < 0,001$), при этом медиана пораженных лимфатических узлов составила 3 узла в обеих группах ($p = 0,560$). Поражение апикальных лимфатических узлов (группы 203, 213, 223) отмечено у 2 (3 %) больных. Во всех случаях это были пациенты с T3-категорией опухоли и поражением других групп региональных лимфатических узлов.

Медиана наблюдения за пациентами после лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D2-лимфодиссекцией составила 23,5 (1–65) месяца, а за группой с D3-лимфодиссекцией — 16 (1–63) месяцев ($p = 0,025$), что обусловлено увеличением

пропорции больных с D3-лимфодиссекцией в последние два года.

Отдаленные метастазы в два раза чаще регистрировали у больных в группе с D2-лимфодиссекцией — у 8 (11,8 %) пациентов, по сравнению с группой с D3-лимфодиссекцией — в 4 (5,9 %) случаях ($p = 0,365$). Местный рецидив не был установлен ни в одном случае. Показатели трехлетней общей и безрецидивной выживаемости составили $94,8 \pm 3,0$ и 100 % ($p = 0,149$) и $80,5 \pm 5,8$ и $88,7 \pm 5,8$ % ($p = 0,177$) соответственно.

Обсуждение

С момента выполнения первого хирургического вмешательства на ободочной кишке с использованием лапароскопического доступа прошло более 30 лет [16], и сегодня дискуссия о преимуществах и недостатках лапароскопической хирургии при раке ободочной кишки уже не ведется. Согласно российским клиническим рекомендациям «рекомендуется при технической доступности и наличии хирургической бригады соответствующей квалификации проводить хирургическое лечение рака ободочной кишки с использованием лапароскопического доступа» [4]. Преимущества данного подхода неоспоримы — это «ранняя реабилитация пациентов, снижение частоты развития спаечного процесса и его выраженности, меньшее использование опиоидных анальгетиков, сокращение сроков госпитализации и меньший риск развития послеоперационных грыж» [4]. Также не вызывает никаких сомнений целесообразность использования межфасциального способа выделения, целью которого является выполнение тотальной мезоколонэктомии — удаление опухоли с окружающей жировой клетчаткой и всеми потенциальными очагами и сохранением мезоколической фасции. Эффективность данного подхода подтверждена многочисленными исследованиями [2, 3].

Вместе с тем существуют значительные расхождения в трактовке термина «тотальная мезоколонэктомия» при РППОК. В классическом понимании W. Hohenberger et al. [17], данная методика предполагает не только межфасциальное выделение и сохранение целостности собственной фасции ободочной кишки, но и диссекцию лимфатических узлов вдоль верхней брыжеечной вены с выделением всех ее притоков и перевязкой питающих артерий в основании, а венозных притоков — у места впадения в верхнюю брыжеечную вену.

Трактовка термина «тотальная мезоколонэктомия» в современном европейском понимании прекрасно отражена в недавнем консенсусе, проведенном в Великобритании [3], и значительно отличается от хирургической техники, предложенной в свое время W. Hohenberger et al. Это мобилизация преимущественно острым путем в пределах существующих эмбриональных слоев в едином футляре с покрывающей ободочную

кишку собственной фасцией с высокой перевязкой сосудов без обнажения верхних брыжеечных сосудов и удаления апикальных лимфатических узлов [3, 8] что соответствует D2-лимфодиссекции в соответствии с японской классификацией [7]. В азиатских странах распространен подход, при котором апикальные лимфатические узлы рекомендуются удалять у всех пациентов, за исключением T1-категории, что соответствует D3-лимфодиссекции, при соблюдении всех остальных принципов тотальной мезоколонэктомии [7, 11]. Из всего сказанного можно сделать вывод, что современное понимание тотальной мезоколонэктомии в азиатских странах больше соответствует оригинальной методике W. Hohenberger et al., чем европейский подход.

Следует также сказать, что не существует единого понимания того, каким должен быть оптимальный объем D3-лимфодиссекции при РППОК. При РППОК апикальная или D3-диссекция предполагает удаление жировой клетчатки по ходу верхних брыжеечных сосудов. Однако вопрос о том, следует ли ограничиваться диссекцией вдоль верхней брыжеечной вены или необходимо расширять ее на зону верхней брыжеечной артерии, остается открытым. Интересным в этом отношении представляется исследование G.S. Sica et al. [13], которые в своем систематическом обзоре провели анализ литературы, посвященной лимфодиссекции и тотальной мезоколонэктомии при РППОК. Поиск работ проводился с использованием терминов «total mesocolic excision», «central vascular ligation» и «D3-dissection» в комбинации с ключевыми словами «right hemicolectomy», «colon cancer» или «colonic cancer». Обязательным условием было наличие полноценного описания хирургической техники, характерной для одного из этапов правосторонней гемиколэктомии. Авторы 50 работ, в которых использовали термины «complete mesocolic excision» в сочетании с «D3-dissection», выполняли диссекцию вдоль верхней брыжеечной вены. В 18 работах, авторы которых использовали термин «D3-dissection», диссекция в 38,9 % случаев распространялась на область верхней брыжеечной артерии. В целом же упоминание техники диссекции в плоскости верхней брыжеечной артерии присутствовало лишь в 11 % из представленных в данном обзоре работ [13]. Авторы делают вывод об отсутствии единого понимания стандартных этапов правосторонней гемиколэктомии, выраженной гетерогенности определений и постоянном пересечении понятий при описании этого хирургического вмешательства.

Выполнение лапароскопической апикальной диссекции выводит в целом простое хирургическое вмешательство, каким является правосторонняя гемиколэктомия, в разряд одной из самых сложных в колоректальной хирургии операций [2]. Травма верхней брыжеечной вены или ее крупных притоков может привести не только к конверсии лапароскопического доступа, но и к фатальным

для пациента осложнениям. Повышается риск послеоперационной лимфореи, панкреатита, пареза желудочно-кишечного тракта [3, 8]. Последнее осложнение особенно часто возникает при диссекции по ходу верхней брыжеечной артерии. Вместе с тем отработка хирургической техники позволяет снизить частоту осложнений. Интересными в этой связи представляются предварительные результаты многоцентрового рандомизированного исследования RELARC [11]. Это наиболее крупное исследование по лимфодиссекции при РППОК. Больные РППОК были рандомизированы на две группы. Пациентам, вошедшим в группу D2-лимфодиссекции, выполняли выделение кишки в пределах эмбриональных слоев, удаление клетчатки вдоль правого края верхней брыжеечной вены и в проекции поджелудочной железы, а пересечение магистральных артерий производили по правой боковой поверхности верхней брыжеечной вены. Пациентам другой группы выполняли тотальную мезоколонэктомию, под которой понимали тот же объем хирургического вмешательства плюс диссекцию по ходу верхней брыжеечной вены и артерии. Выполнение D3-лимфодиссекции привело к увеличению длительности операции со 150 до 163 минут ($p = 0,0002$) и увеличению риска интраоперационного повреждения сосудов с 1 до 3 % ($p = 0,045$). Наиболее часто имели место повреждения ствола Генле или других притоков верхней брыжеечной вены. Травма самой верхней брыжеечной вены в группе тотальной мезоколонэктомии отмечена у четырех и верхней брыжеечной артерии у одного из 495 больных. Конверсии доступа потребовались только в двух из 21 случая повреждения сосудов, в остальных хирургам удалось справиться с кровотечением видеоэндоскопическим методом. Авторы отмечают, что все хирурги, принимавшие участие в исследовании, работали в крупных центрах с высоким потоком пациентов и большим опытом хирургических вмешательств.

В исследовании С.А. Bertelsen et al. [18] описывается повреждение верхней брыжеечной вены в процессе тотальной мезоколонэктомии у 9 (3 %) из 272 больных в процессе правосторонней гемиколэктомии. Указывая на возможные тяжелые последствия травмы верхней брыжеечной вены, авторы этой работы рекомендуют при возникновении данного осложнения для остановки кровотечения использовать гемостатический материал на основе коллагена. В нашей работе повреждение притоков верхней брыжеечной вены было отмечено у двух пациентов в группе D3-лимфодиссекции и у одного пациента в группе D2-лимфодиссекции ($p = 0,999$), во всех случаях кровотечение было устранено видеоэндоскопическим методом.

На наш взгляд, мобилизация брыжейки правой половины ободочной кишки вдоль верхней брыжеечной вены без четкой визуализации ее стенки является небезопасной процедурой, особенно у пациентов с повышенной массой тела.

Напротив, диссекция в каудо-краниальном направлении над освобожденной от жировой клетчатки верхней брыжеечной веной облегчает безопасную и последовательную обработку подвздошно-ободочных и правых ободочных сосудов на участке до основания средней ободочной вены и ствола Генле. Пересечение ствола Генле при РППОК в стандартных клинических ситуациях не требуется, однако диссекция вдоль его основных притоков, обработка правых ободочных или добавочных правых ободочных сосудов с учетом вариабельности сосудистой анатомии этой зоны также может представлять собой сложную техническую задачу, требующую определенных хирургических навыков. Однако во всех случаях диссекция в области ствола Генле от места его впадения в верхнюю брыжеечную вену в латеральном направлении, на наш взгляд, является более безопасным техническим приемом. Дооперационное изучение венозной и артериальной сосудистой анатомии правой половины ободочной кишки при планировании D3-диссекции может помочь в навигации во время операции и целесообразно во всех клинических ситуациях [3, 19].

В настоящем исследовании мы не отметили каких-либо отклонений в течении послеоперационного периода у больных в группе D2- и D3-лимфодиссекций, за исключением увеличения медианы отхождения газов при D3-лимфодиссекции на 1-е сутки ($p = 0,042$). Частота послеоперационных осложнений составила 22,1 и 23,5 % соответственно ($p = 0,999$), что соответствует данным других исследователей [11, 12]. Интересные данные были получены по частоте послеоперационных осложнений в исследовании RELARC [11]. В целом они были отмечены у 22 % больных в группе D2-лимфодиссекций и в 20 % случаев в группе тотальной мезоколонэктомии ($p = 0,390$), однако осложнения III–IV степеней по Клавье — Диндо достоверно чаще возникали в группе больных, которым выполняли D2-лимфодиссекцию (3 и 1 %; $p = 0,022$). Летальных исходов не было ни в одной, ни в другой группах. Послеоперационная диарея в обеих группах возникла у 2 % больных ($p = 0,670$).

Медиана длительности госпитализации после операций в нашем исследовании составила 6 койко-дней как в одной, так и в другой группах. Это в целом соответствует работам других авторов [11, 12], использовавших лапароскопический доступ при выполнении правосторонней гемиколэктомии.

Сторонники расширенной лимфодиссекции при РППОК приводят в качестве аргумента за использование данной методики тот факт, что ее применение способствует удалению большего количества лимфатических узлов [2, 12, 20–22], что косвенно должно оказывать влияние и на улучшение отдаленных результатов лечения. И, действительно, в нашем исследовании мы отметили увеличение общего количества удаленных лимфатических узлов при D3- в сравнении с D2-диссекцией — 19 (3–59)

и 14 (1–52) соответственно ($p < 0,001$). К похожим результатам пришли и авторы других исследований. В частности, M.N. Tan et al. [22], также использовавшие в своей работе при сравнении пациентов с D2- и D3-лимфодиссекцией метод псевдорандомизации, выявили 23 (18–29) лимфатических узлов при D2-лимфодиссекции и 26 (21–34) — при D3-диссекции ($p = 0,005$). Практически идентичные результаты были получены в многоцентровом рандомизированном исследовании RELARC — 23 (17,5–29) и 26 (19–35) ($p < 0,0001$) [11]. Следует отметить, что 5 — это то количество лимфатических узлов, которое находится в области переднего висцерального компартмента, то есть кпереди от верхней брыжеечной вены, по данным M. Spasojevic et al. [15]. Вместе с тем число удаленных лимфатических узлов является показателем, в значительной степени зависящим от качества патоморфологического исследования и того усердия, которое прикладывает к нему врач-патологоанатом. Кроме того, большое значение имеет протяженность резецируемого участка толстой кишки с опухолью. Согласно японским рекомендациям, возможно использование меньших отступов — 5–10 см [7]. Именно этим обстоятельством можно объяснить значительно большее количество исследованных лимфатических узлов в немецком исследовании [12] — 50,4 и 55,6 в группах D2- и D3-лимфодиссекции ($p < 0,001$). Однако абсолютная разница в медианах исследованных лимфатических узлов между группами составила 5, что в целом соответствует нашим результатам и данным M. Spasojevic et al. [15].

Поражение апикальных лимфатических узлов в крупных исследованиях по D3-лимфодиссекции составляет 3–5 % [9–11]. Данный показатель во многом зависит от глубины инвазии опухоли. Так, в рандомизированном исследовании RELARC [11] у 10 из 13 пациентов с поражением апикальной группы лимфатических узлов имела Т3-категория опухоли и у 3 — Т4; ни в одном случае не было выявлено поражение лимфатических узлов у пациентов с Т2-категорией. Поражение лимфатических узлов у больных с III стадией заболевания может быть еще выше, достигая 19,7 % [23]. В нашей работе поражение апикальных лимфатических узлов отмечено у 2 (3 %) больных. Во всех случаях это были пациенты с Т3-категорией опухоли с поражением других групп региональных лимфатических узлов.

Наши собственные данные, как и данные литературы, на сегодняшний день не позволяют говорить о целесообразности расширения границ диссекции за пределы верхней брыжеечной вены. Можно ожидать, что вероятность поражения лимфатических узлов по ходу артерии еще меньше. Безусловно, по мере отработки хирургической техники возможна безопасная лимфодиссекция в этой зоне, однако мы знаем, что за радикальностью не всегда следует ожидаемый результат в виде улучшения отдаленных результатов лечения. А взвешивать риски и целесообразность более

агрессивной хирургии в современных реалиях следует с позиций рандомизированных исследований.

Отдаленные результаты D2- и D3-лимфодиссекций в нашем исследовании достоверно не различались. Показатель кумулятивной безрецидивной трехлетней выживаемости составил $80,5 \pm 5,8$ и $88,7 \pm 5,8$ % соответственно ($p = 0,177$). Это объяснимо, учитывая небольшую медиану наблюдения в нашей работе. Вместе с тем следует отметить, что количество исследований, в которых проводили оценку отдаленных результатов лечения пациентов с D2- и D3-лимфодиссекцией при РППОК, в целом небольшое. В работе M.N. Tan et al. были проанализированы результаты лечения 360 больных РППОК с использованием методики псевдорандомизации, в результате применения которой были сформированы группы с D2- и D3-лимфаденэктомией по 88 пациентов. Было показано некоторое преимущество D3-лимфодиссекции, однако показатели трехлетней безрецидивной и общей выживаемости, как и в нашем исследовании, не достигли статистически значимых различий, составив 73,0 и 82,6 % ($p = 0,18$), 74,4 и 83,3 % ($p = 0,16$) соответственно.

В ретроспективном исследовании S. Yoon et al. [24] была проведена оценка отдаленных результатов лечения 295 больных РППОК II–III стадий. При этом авторам удалось получить статистически значимые различия в показателях пятилетней безрецидивной выживаемости при выполнении правосторонней гемиколэктомии с D3-лимфодиссекцией — 90,2 и в группе с D2-лимфодиссекцией — 80,5 % ($p = 0,028$).

Интересными представляются результаты проспективного многоцентрового нерандомизированного исследования, проведенного в Германии [12] на базе 53 центров у 1004 больных, в рамках которого хирургам предлагалось на выбор выполнить D2- или D3-лимфодиссекции при РППОК согласно установленной хирургической практике. Удаление лимфатических узлов по ходу верхней брыжеечной вены соответствовало тотальной мезocolонэктомии (D3-лимфодиссекции) и было выполнено у 508 пациентов, тогда как у 496 — объем хирургического вмешательства соответствовал D2-лимфодиссекции. Группы были сопоставимы по основным параметрам, таким как индекс массы тела ($p = 0,188$), локализация опухоли ($p = 0,601$), хирургический доступ ($p = 0,148$), но различались по возрасту пациентов ($p = 0,02$) и гендерному составу ($p = 0,04$). Различий по непосредственным результатам и послеоперационным осложнениям получено не было. При оценке безрецидивной выживаемости статистических различий получено не было (отношение рисков — 0,66; $p = 0,068$). Также не было получено статистически значимых различий по показателю общей выживаемости. Вместе с тем были отмечены некоторые преимущества в выживаемости у больных с III стадией заболевания при выполнении D3-лимфодиссекции (95% ДИ: 0,31–0,85; $p = 0,010$). Анализируя

полученные результаты, сами авторы советуют относиться к ним с осторожностью и не рекомендуют рутинное применение тотальной мезоколонэктомии (D3-лимфаденэктомии) при раке ободочной кишки.

В период 2020–2021 гг. было опубликовано девять систематических обзоров с метаанализом данных, в которых проводили сравнение результатов тотальной мезоколонэктомии с традиционными хирургическими вмешательствами при раке ободочной кишки [2], что говорит о крайне высоком интересе к этой теме. В семи из них было показано улучшение безрецидивной выживаемости у пациентов, которым выполняли тотальную мезоколонэктомию. Однако относиться к результатам этих метаанализов следует осторожно, поскольку большая часть исследований, вошедших в них, были наблюдательными и носили ретроспективный характер. В этой связи интересными представляются результаты проводящихся в настоящее время исследований COLD [25] и RELARC [11], предварительные данные которых недавно опубликованы.

Заключение

В заключение следует сказать, что наш опыт применения тотальной мезоколонэктомии с D3-лимфодиссекцией при РППОК свидетельствует о безопасности данного хирургического вмешательства в сравнении с традиционной хирургической техникой. Мы не получили статистически значимых различий по выживаемости больных, что связано, с одной стороны, с небольшим количеством клинических наблюдений, с другой стороны — с небольшой пропорцией пациентов, у которых имелось поражение апикальных лимфатических узлов. Нет сомнений в том, что определенной группе пациентов D3-диссекция показана. Однозначно это случаи с T3 и более глубиной инвазией опухоли, а также наличием поражения параколических и промежуточных лимфатических узлов по данным дооперационного обследования. Однако для окончательного определения роли D3-лимфодиссекции в лечении больных РППОК, безусловно, необходимы большие многоцентровые рандомизированные исследования.

Литература / References

- West N.P., Morris E.J., Rotimi O., Cairns A., Finan P.J., Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: A retrospective observational study. *Lancet Oncol.* 2008;9(9):857–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5
- Seow-En I., Chen W.T. Complete mesocolic excision with central venous ligation/D3 lymphadenectomy for colon cancer — A comprehensive review of the evidence. *Surg Oncol.* 2022;42:101755. DOI: 10.1016/j.suronc.2022.101755
- Tejedor P., Francis N., Jayne D., Hohenberger W., Khan J., on behalf the CME Project Working Group. Consensus statements on complete mesocolic excision for right-sided colon cancer—technical steps and training implications. *Surg Endosc.* 2022;36(8):5595–601. DOI: 10.1007/s00464-021-08395-0
- Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование ободочной кишки. *Рубрикатор клинических рекомендаций*. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Colon cancer. *Rubricator of clinical recommendations*. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer Version 3.2023 — September 21, 2023. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- Argilés G., Tabernero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T., et al.; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1291–305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022
- Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y., Ito Y., Ajioka Y., Hamaguchi T., et al.; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(1):1–42. DOI: 10.1007/s10147-019-01485-z
- Sendenaa K., Quirke P., Hohenberger W., Sugihara K., Kobayashi H., Kessler H., et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: Proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(4):419–28. DOI: 10.1007/s00384-013-1818-2
- Kanemitsu Y., Komori K., Kimura K., Kato T. D3 lymph node dissection in right hemicolectomy with a no-touch isolation technique in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(7):815–24. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182919093
- Kotake K., Mizuguchi T., Moritani K., Wada O., Oza-wa H., Oki I., et al. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(7):847–52. DOI: 10.1007/s00384-014-1885-z
- Xu L., Su X., He Z., Zhang C., Lu J., Zhang G., et al., RELARC Study Group. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): A randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):391–401. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30685-9
- Benz S.R., Feder I.S., Vollmer S., Tam Y., Reinacher-Schick A., Denz R., et al. Complete mesocolic excision for right colonic cancer: Prospective multicentre study. *Br J Surg.* 2022;110(1):98–105. DOI: 10.1093/bjs/znac379
- Sica G.S., Vinci D., Siragusa L., Sensi B., Guida A.M., Bellato V., et al. Definition and reporting of lymphadenectomy and complete mesocolic excision for radical right colectomy: A systematic review. *Surg Endosc.* 2023;37(2):846–61. DOI: 10.1007/s00464-022-09548-5
- Mazzarella G., Muttillio E.M., Picardi B., Rossi S., Muttillio I.A. Complete mesocolic excision and D3 lymphadenectomy with central vascular ligation in right-sided colon cancer: A systematic review of postoperative outcomes, tumor recurrence and overall survival. *Surg Endosc.* 2021;35(9):4945–55. DOI: 10.1007/s00464-021-08529-4
- Spasojevic M., Stimec B.V., Dyrbekk A.P., Tepavcevic Z., Edwin B., Bakka A., et al. Lymph node distribution in the D3 area of the right mesocolon: implications for an anatomically correct cancer resection. A postmortem study. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(12):1381–7. DOI: 10.1097/01.dcr.0000436279.18577.d3
- Jacobs M., Verdeja J.C., Goldstein H.S. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(3):144–50.
- Hohenberger W., Weber K., Matzel K., Papadopoulos T., Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer:

- Complete mesocolic excision and central ligation — technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009;11(4):354–65. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x
18. Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E., Kirkegaard-Klitbo A., Tenma J.R., Wilhelmsen M., et al. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with 'conventional' colonic cancer surgery. *Br J Surg.* 2016;103(5):581–89. DOI: 10.1002/bjs.10083
 19. Kaye T.L., West N.P., Jayne D.G., Tolan D.J. CT assessment of right colonic arterial anatomy pre and post cancer resection — a potential marker for quality and extent of surgery? *Acta Radiol.* 2016;57(4):394–400. DOI: 10.1177/0284185115583033
 20. West N.P., Hohenberger W., Weber K., Perrakis A., Finan P.J., Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):272–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1448
 21. Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E., Tenma J.R., Wilhelmsen M., Kirkegaard-Klitbo A., et al. 5-year outcome after complete mesocolic excision for right-sided colon cancer: A population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1556–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30485-1
 22. Tan M.N.A., Liu B., Lin N.S., Liu H.M., Loong T.H., How K.Y., et al. Propensity-score-matched analysis of D2 and D3 right hemicolectomy for colon cancer. *ANZ J Surg.* 2022;92(10):2577–84. DOI: 10.1111/ans.17881
 23. Liang J.T., Lai H.S., Huang J., Sun C.T. Long-term oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy with complete mesocolic excision for right-sided colon cancer with clinically positive lymph nodes. *Surg. Endosc.* 2015;29(8):2394–401. DOI: 10.1007/s00464-014-3940-9
 24. Yoon S., Ji W.B., Kim J.S., Hong K.D., Um J.W., Min B.W., et al. Long-term oncologic outcome of D3 lymph node dissection for clinical stage 2/3 right-sided colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):42. DOI: 10.1007/s00384-023-04310-2
 25. Karachun A., Panaiotti L., Chernikovskiy I., Achkasov S., Gevorgyan Y., Savanovich N., et al. Short-term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). *Br. J. Surg.* 2020;107(5):499–508. DOI: 10.1002/bjs.11387

Сведения об авторах

Невольских Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nevol@mrrc.obninsk.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Авдеенко Виолетта Андреевна* — клинический ординатор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: avdeenko.vita@yandex.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

Михалева Юлия Юрьевна — врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: boronenkova@yandex.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9449-2135>

Почув Тарас Петрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pochuev05.70@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9243-6519>

Information about the authors

Aleksey A. Nevolskikh — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: nevol@mrrc.obninsk.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Violetta A. Avdeenko* — Clinical Resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: avdeenko.vita@yandex.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

Yulia Yu. Mikhaleva — Oncologist, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: boronenkova@yandex.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9449-2135>

Taras P. Pochuev — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: pochuev05.70@mail.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9243-6519>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Соколов Павел Викторович — врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: sokolov@yandex.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

Зибиров Руслан Фяритович — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: patologr@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5252-0436>

Резник Иван Павлович — клинический ординатор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr_reznik.ip@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2841-9870>

Силин Никита Дмитриевич — студент медицинского факультета Обнинского института атомной энергетики — филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ».
Контактная информация: haus.main.doctor@yandex.ru;
249030, г. Обнинск, тер. Студгородок, 1.

Петров Леонид Олегович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: leonid_petrov@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

Иванов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».
Контактная информация: oncolog@yandex.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».
Контактная информация: mrrc@mrrc.obninsk.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Pavel V. Sokolov — Oncologist, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: sokolov@yandex.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

Ruslan F. Zibirov — Pathologist, Pathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: patologr@mail.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5252-0436>

Ivan P. Reznik — Clinical Resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: dr_reznik.ip@mail.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2841-9870>

Nikita D. Silin — Student, Faculty of Medicine, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — Branch of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute).
Contact information: haus.main.doctor@yandex.ru;
249030, Obninsk, Studgorodok, 1.

Leonid O. Petrov — Cand. Sci. (Med.), A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: leonid_petrov@mail.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

Sergei A. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
Contact information: oncolog@yandex.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Andrey D. Kaprin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director General of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
Contact information: mrrc@mrrc.obninsk.ru;
249036, Obninsk, Koroleva str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Поступила: 03.12.2023 Принята: 09.02.2023 Опубликовано: 29.02.2024
Submitted: 03.12.2023 Accepted: 09.02.2023 Published: 29.02.2024



Comparative Analysis of the Outcomes of Laparoscopic Right Hemicolectomy with D2 and D3 Lymphadenectomy in the Treatment of Patients with Right Colon Cancer

Aleksey A. Nevolskikh¹, Violetta A. Avdeenko^{1*}, Yulia Yu. Mikhaleva¹, Taras P. Pochuev¹, Pavel V. Sokolov¹, Ruslan F. Zibirov¹, Ivan P. Reznik¹, Nikita D. Silin², Leonid O. Petrov¹, Sergei A. Ivanov^{1,4}, Andrey D. Kaprin^{3,4}

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

² Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — Branch of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute), Obninsk, Russian Federation

³ National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, Russian Federation

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow, Russian Federation

Introduction. The standard volume of removed groups of lymph nodes for right colon cancer (RCC) has not been determined. According to Japanese clinical guidelines, it is necessary to perform D3 lymphadenectomy in all cases, except stage I, while according to European and Russian clinical guidelines, the standard scope of surgical intervention includes only D2 lymphadenectomy. There are no long-term results regarding differences between D2 and D3 lymph node dissection in RCC; therefore, it is relevant to conduct studies to improve the long-term results of treatment of patients with RCC.

Aim: to comparatively evaluate the results of treatment of patients with RCC who underwent laparoscopic right hemicolectomy at A. Tsyb Medical Radiological Research Center.

Materials and methods. Conducted from 2018 to 2023, the study included 174 patients with stage I–III RCC: in 106 patients, laparoscopic right hemicolectomy with D2 lymph node dissection was performed, in 68 patients — with D3 lymph node dissection. When assessing the homogeneity and comparability of the groups, according to input parameters, such as clinical stage, gender, age, body mass index and tumor location, their heterogeneity was noted, which did not allow a direct comparative assessment of both groups. To eliminate heterogeneity and adequately select groups, a pseudorandomization technique was used, after which the groups ($n = 68$) became statistically comparable in all main clinical parameters.

Results. Statistically significant differences were obtained in the median duration of surgical intervention, which was longer in the group of patients with D3 lymph node dissection — 150 (60–393) and 213 (70–390) minutes ($p < 0.001$), and in the median time of flatus passage — 2 (1–4) and 3 (1–9) days, respectively ($p = 0.042$). Postoperative complications in accordance with the Clavien — Dindo classification occurred in 16 (23.5 %) patients in the group with D2 and in 15 patients (22.1 %) in the group with D3 lymph node dissection ($p = 0.999$); III–V grade complications were noted in 2 (2.9 %) cases in each group ($p = 0.999$). Postoperative hospital stay was 6 days for patients in both groups ($p = 0.369$).

During pathomorphological assessment of the removed specimen, the median number of examined lymph nodes was significantly higher in the group with D3 lymph node dissection: 14 (1–52) and 19 (3–59) lymph nodes, respectively ($p < 0.001$). Involvement of apical lymph nodes (groups 203, 213, 223) was noted in 2 (3 %) patients.

In the group with D2 lymph node dissection, distant metastases were recorded twice as often as in the group with D3 lymph node dissection — in 8 (11.8 %) and 4 (5.9 %) patients, respectively ($p = 0.365$). Local recurrence was not established in any case. The three-year overall and disease-free survival rates were 94.8 ± 3.0 and 100 % ($p = 0.149$) and 80.5 ± 5.8 and 88.7 ± 5.8 % ($p = 0.177$), respectively.

Conclusions. The experience of using total mesocolonectomy with D3 lymph node dissection for RCC indicates the safety of this surgical intervention in comparison with traditional surgical techniques, while we did not obtain statistically significant differences in patient survival. To definitively determine the role of D3 lymph node dissection in the treatment of patients with RCC, large multicenter randomized studies are certainly needed.

Keywords: right colon cancer, D3 lymph node dissection, total mesocolonectomy, apical lymph nodes

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

For citation: Nevolskikh A.A., Avdeenko V.A., Mikhaleva Yu.Yu., Pochuev T.P., Sokolov P.V., Zibirov R.F., Reznik I.P., Silin N.D., Petrov L.O., Ivanov S.A., Kaprin A.D. Comparative Analysis of the Outcomes of Laparoscopic Right Hemicolectomy with D2 and D3 Lymphadenectomy in the Treatment of Patients with Right Colon Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):47–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-47-57>

Сравнительный анализ результатов лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D2- и D3-лимфаденэктомией в лечении больных раком правой половины ободочной кишки

А.А. Невольских¹, В.А. Авдеенко^{1*}, Ю.Ю. Михалева¹, Т.П. Почуев¹, П.В. Соколов¹, Р.Ф. Зибиров¹, И.П. Резник¹, Н.Д. Силин², Л.О. Петров¹, С.А. Иванов^{1,4}, А.Д. Каприн^{3,4}

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

² Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», Обнинск, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва, Российская Федерация

Введение. Стандартный объем удаляемых групп лимфатических узлов при раке правой половины ободочной кишки (РППОК) не определен. Согласно японским клиническим рекомендациям, необходимо во всех случаях, за исключением I стадии, выполнять D3-лимфодиссекцию, тогда как согласно европейским и российским клиническим рекомендациям в стандартный объем хирургического вмешательства входит только D2-лимфаденэктомия. Отдаленные результаты при РППОК в зависимости от выбора D2- и D3-лимфодиссекции не изучены. Проведение исследований, позволяющих улучшить отдаленные результаты лечения больных РППОК, актуально.

Цель исследования: Сравнительная оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения больных РППОК, оперированных в объеме лапароскопической правосторонней гемиколэктомии в Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба — филиале ФБГУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в 2018–2022 годах.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2023 г. в исследование были включены 174 пациента с РППОК I–III стадий: у 106 больных хирургическое лечение было выполнено в объеме лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D2-лимфодиссекцией, у 68 — с D3-лимфодиссекцией. При оценке однородности и сопоставимости групп по исходным параметрам, таким как клиническая стадия, пол, возраст, индекс массы тела и локализация опухоли, была отмечена разнородность, что не позволяло напрямую проводить сравнительную оценку обеих групп. С целью адекватного подбора групп была применена методика псевдорандомизации, после проведения которой группы ($n = 68$) стали статистически сопоставимы по всем основным клиническим параметрам.

Результаты. Статистически значимые различия были получены по медиане длительности хирургического вмешательства, которая была выше в группе больных с D3-лимфодиссекцией — 150 (60–393) и 213 (70–390) минут ($p < 0,001$) и по медиане времени отхождения газов — 2-е (1–4) и 3-и (1–9) сутки соответственно ($p = 0,042$). Послеоперационные осложнения, в соответствии с классификацией Клавьен — Диндо, возникли у 16 (23,5 %) больных в группе с D2-лимфодиссекцией и у 15 больных (22,1 %) в группе с D3-лимфодиссекцией ($p = 0,999$); осложнения III–V степени отмечены в 2 (2,9 %) случаях в одной и другой группах соответственно ($p = 0,999$). Послеоперационный койко-день составил 6 дней для пациентов в обеих группах ($p = 0,369$).

При патоморфологической оценке удаленного препарата медиана количества исследованных лимфатических узлов была достоверно выше в группе с D3-лимфодиссекцией и составила 14 (1–52) и 19 (3–59) соответственно ($p < 0,001$). Поражение апикальных лимфатических узлов (группы 203, 213, 223) отмечено у 2 (3 %) больных.

В группе с D2-лимфодиссекцией отдаленные метастазы регистрировали в два раза чаще по сравнению с группой с D3-лимфодиссекцией — у 8 (11,8 %) и 4 (5,9 %) пациентов соответственно ($p = 0,365$). Местный рецидив не был установлен ни в одном случае. Показатели трехлетней общей и безрецидивной выживаемости составили $94,8 \pm 3,0$ и 100 % ($p = 0,149$) и $80,5 \pm 5,8$ и $88,7 \pm 5,8$ % ($p = 0,177$) соответственно.

Выводы. Опыт применения тотальной мезоколонэктомии с D3-лимфодиссекцией при РППОК свидетельствует о безопасности данного хирургического вмешательства в сравнении с традиционной хирургической техникой, при этом мы не получили статистически значимых различий по выживаемости больных. Для окончательного определения роли D3-лимфодиссекции в лечении больных РППОК необходимы многоцентровые рандомизированные исследования.

Ключевые слова: рак правой половины ободочной кишки, D3-лимфодиссекция, тотальная мезоколонэктомия, апикальные лимфатические узлы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Невольских А.А., Авдеенко В.А., Михалева Ю.Ю., Почуев Т.П., Соколов П.В., Зибилов Р.Ф., Резник И.П., Силин Н.Д., Петров Л.О., Иванов С.А., Каприн А.Д. Сравнительный анализ результатов лапароскопической правосторонней гемиколэктомии с D2- и D3-лимфаденэктомией в лечении больных раком правой половины ободочной кишки. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):47–57. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-47-57>

Introduction

Approaches to the treatment of patients with colon cancer have changed significantly in the last 10–15 years. At the same time, the principles of total mesorectal excision, which have confirmed their effectiveness in rectal cancer, were partly extrapolated to the colon. A precision mobilization technique, predominantly in a sharp manner, within the existing embryonic layers in a single compartment with the colon's own fascia, lymph nodes, and potential tumor metastases has proven its effectiveness both in clinical studies and in works with pathomorphological material [1–3]. Currently, the principles of complete mesocolic excision (CME) with high ligation of the great vessels have been included in clinical guidelines for the treatment of patients with any tumor localization in the colon [4–7]. However, the standard number of lymph nodes to be removed has not been determined. If the classic European approach involves performing D2 lymph node dissection with high ligation of the feeding vessels [3, 8], in Asian countries, D3 lymph node dissection is recommended for all patients with stages II–III, as well as with stage I at the discretion of the surgeon [7]. It should be noted that the frequency of apical lymph node involvement, according to the largest multicenter studies, is 3–5 % [9–12].

There are large differences in understanding the extent of D3 lymph node dissection in right-sided colon cancer (RCC). Most often, this term refers to the removal of tissue in the anterior surface of the superior mesenteric vein (SMV) [13]. At the same time, some authors suggest removing lymph nodes located in the anterior surface of the superior mesenteric artery (SMA) [7, 14], and even in the posterior surface of the SMV [15]. According to M. Spasojevic et al. [15], each of the compartments (anterior, lateral, and posterior, located in relation to the superior mesenteric vessels) contains about 5–6 lymph nodes, the involvement of which may occur in RCC.

Despite discussion regarding the optimal extent of lymph node dissection in RCC in the literature, there are no long-term results of completed randomized studies on D2 and D3 lymph node dissection. In this regard, it seems relevant to conduct any studies, the data from which would improve the long-term results of patient treatment.

The aim of this study is a comparative evaluation of the immediate and long-term results of the treatment of RCC patients, who underwent laparoscopic right hemicolectomy at A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2018–2022.

Materials and methods

From 2018 to 2023, the study included 174 patients with stages I–III RCC: 106 patients underwent laparoscopic right hemicolectomy with D2 lymph node dissection, 68 patients – with D3 lymph node dissection.

During surgery, depending on the surgeon's preference, either the medial, or caudocranial mobilization was used. Regardless of that, when mobilizing the colon along the posterior surface, dissection was performed within the existing anatomical layers between the parietal fascia covering the retroperitoneal organs (Gerota's fascia) and the mesocolic fascia. For large tumors infiltrating the mesocolic tissue, if necessary, dissection was performed retrofascially with removal of Gerota's fascia in the area adjacent to the tumor to avoid involvement of the circumferential resection margin during subsequent pathological examination. During D2 lymph node dissection, treatment of the ileocolic and right colon vessels was performed without removing adipose tissue along the anterior surface of the SMV. Performing D3 lymph node dissection implied removal of lymph nodes located in the anterior surface of the SMV. At the same time, for tumors of the cecum and ascending colon, removal of lymph nodes of groups 203 and 213 was considered sufficient in accordance with the Japanese classification [7], while for tumors of the hepatic flexure and the right segment of the transverse colon, additional dissection was performed at the base of the middle colic artery with removal of lymph nodes of group 223. In all cases, the formation of the anastomosis was performed extracorporally through a mini laparotomy using a manual suture applying side-to-side method.

When assessing the homogeneity and comparability of the groups according to input parameters, such as clinical stage, gender, age, body mass index, and tumor localization, groups heterogeneity was noted (Table 1). The median body mass index

was higher in the D2 lymph node dissection group ($p = 0.015$). The groups were also heterogeneous in terms of the stage of the disease ($p = 0.008$) not allowing a direct comparative evaluation of both groups.

After propensity score matching, the groups became statistically comparable in all main clinical parameters (Table 2).

To eliminate heterogeneity and adequately select groups, we used propensity score matching, for which the statistical package IBM SPSS Statistics 23.0 was used. Using logistic regression, a new numerical parameter was obtained for each patient, combining such key parameters as cT and cN categories, tumor localization, age, gender, and the patient's body mass index. Subsequently, groups were formed based on this combined parameter. For each patient in the right hemicolectomy group with D3 lymph node dissection, the patient with the closest numerical value from the group of D2 lymph node dissection was selected.

In descriptive statistics, the main parameters were presented as medians of a row of indicator values, with the minimum and maximum values indicated in parentheses. The level of statistical significance of differences between indicators was assessed using Pearson's χ^2 test. Differences were considered significant when the p-value was less than 0.05. Patient survival was analyzed using the

Kaplan — Meier method. When assessing overall survival rates, an “event” was defined as the death of a patient from any cause. When calculating recurrence-free survival, an “event” was defined as local recurrence, distant metastasis, or patient death.

Results

When assessing immediate results, the median duration of surgical intervention was higher in the group of patients with D3 lymph node dissection — 150 (60–393) and 213 (70–390) minutes ($p < 0.001$). The median volume of blood loss was 100 mL in both groups ($p = 0.418$). Intraoperative complications, represented in our work by bleeding from the tributaries of the SMV, occurred in 1 (1.5 %) patient with D2 lymph node dissection and in 2 (2.9 %) patients with D3 lymph node dissection ($p = 0.999$), in all cases these were bleedings from the tributaries of the SMV.

In the group with D2 lymph node dissection, conversion of the approach was performed in 4 (5.9 %) patients: in one case it was caused by significant adhesions and cicatricial changes in the mesentery of the colon, in another case — by close adherence of the tumor to the duodenum, in the third case — by bleeding from great vessels, and in the fourth case — by technical difficulties due to the large size of the tumor. Conversion

Table 1. Characteristics of entrance groups

Таблица 1. Характеристика входных групп

Parameter / Параметр	Group D2 / Группа D2 (n = 106)	Группа D3 / Group D3 (n = 68)	p
Gender / Пол			
male / мужчины	52 (49.1 %)	27 (39.7 %)	0.275
female / женщины	54 (50.9 %)	41 (60.3 %)	
Median age, years / Медиана возраста, годы	68 (34–85)	65 (40–88)	0.113
Age / Возраст			
< 70 years / < 70 лет	65 (61.3 %)	47 (69.1 %)	0.333
< 70 years / > 70 лет	41 (38.7 %)	21 (30.9 %)	
Median body mass index, kg/m ² / Медиана индекса массы тела, кг/м ²	29.5 (16.7–38.7)	27.6 (18.0–42.2)	0.015
Localization / Локализация			
C18.0	36 (34.0 %)	25 (36.8 %)	0.799
C18.2	40 (37.7 %)	28 (41.2 %)	
C18.3	16 (15.1 %)	9 (13.2 %)	
C18.4	14 (13.2 %)	6 (8.8 %)	
Clinical stage / Стадия клиническая (cStage)			
Stage I / I стадия	28 (26.4 %)	7 (10.3 %)	0.008
Stage II / II стадия	47 (44.3 %)	28 (41.2 %)	
Stage III / III стадия	31 (29.2 %)	33 (48.5 %)	

Table 2. Characteristics of pseudorandomized groups**Таблица 2.** Характеристика псевдорандомизированных групп

Parameter / Параметр	Group D2 / Группа D2 (n = 68)	Группа D3 / Group D3 (n = 68)	p
Gender / Пол			
male / мужчины	27 (39.7 %)	27 (39.7 %)	0.999
female / женщины	41 (60.3 %)	41 (60.3 %)	
Median age, years / Медиана возраста, годы	65 (40–85)	65 (40–88)	0.961
Age / Возраст			
< 70 years / < 70 лет	51 (75.0 %)	47 (69.1 %)	0.567
> 70 years / > 70 лет	17 (25.0 %)	21 (30.9 %)	
Median body mass index, kg/m ² / Медиана индекса массы тела, кг/м ²	28.2 (16.9–38.1)	27.6 (18.0–42.2)	0.251
Localization / Локализация			
C18.0	25 (36.8 %)	25 (36.8 %)	0.865
C18.2	26 (38.2 %)	28 (41.2 %)	
C18.3	8 (11.8 %)	9 (13.2 %)	
C18.4	9 (13.2 %)	6 (8.8 %)	
Clinical stage / Стадия клиническая (cStage)			
Stage I / I стадия	14 (20.6 %)	7 (10.3 %)	0.206
Stage II / II стадия	28 (41.2 %)	28 (41.2 %)	
Stage III / III стадия	26 (38.2 %)	33 (48.5 %)	

of the approach in the D3 lymph node dissection group was performed only in one case (1.5 %) due to the presence of adhesions in the abdominal cavity and large tumor size. Combined surgical interventions were performed in 4 (5.9 %) patients with D2 lymph node dissection and 5 (7.4 %) patients ($p = 0.746$) with D3 lymph node dissection.

The median discharge from the drainage on day 2 in both groups was 50 mL ($p = 0.429$), there were no differences in the median time of drainage removal from the abdominal cavity — 3 (1–7) and 4 (1–15) days for D2 and D3 lymph node dissection, respectively ($p = 0.094$). Statistically significant differences were noted in the median time of flatus passage — day 2 (1–4) and 3 (1–9), respectively ($p = 0.042$), while the median time of stool passage did not differ — day 4 ($p = 0.552$). Postoperative hospital stay was 6 days for patients in both groups ($p = 0.369$).

Postoperative complications assessment according to the Clavien — Dindo classification showed that their overall frequency was 23.5 % (16 patients) in the group of patients with D2 lymph node dissection and 22.1 % (15 patients) in the group with D3 lymph node dissection ($p = 0.999$). The results of assessing postoperative complications of grades III–V also did not show significant differences — in 2 (2.9 %) and 2 (2.9 %) cases, respectively ($p = 0.999$). The death of a patient in the postoperative period was recorded in one case

on the day 19 after performing laparoscopic simultaneous right hemicolectomy with D2 lymph node dissection and cholecystectomy due to duodenal perforation, sepsis, and multiple organ failure.

During pathomorphological assessment of the removed specimen, the median length of the specimen (31 cm (19–88) and 33 cm (18–70); $p = 0.343$) and of the tumor (4 cm (1.5–10) and 5 cm (2–11); $p = 0.052$) did not differ in the groups of D2 and D3 lymph node dissection, respectively. The median number of examined lymph nodes was significantly higher in the group of D3 lymph node dissection and amounted to 14 (1–52) and 19 (3–59) lymph nodes, respectively ($p < 0.001$), while the median of involved lymph nodes was 3 nodes in both groups ($p = 0.560$). Involvement of apical lymph nodes (groups 203, 213, 223) was noted in 2 (3 %) patients. In all cases, these were patients with T3 tumor category and involvement of other groups of regional lymph nodes.

The median follow-up for patients after laparoscopic right hemicolectomy with D2 lymph node dissection was 23.5 (1–65) months, and for the group with D3 lymph node dissection — 16 (1–63) months ($p = 0.025$), which was due to an increase in the proportion of patients with D3 lymph node dissection in the last two years.

Distant metastases were recorded twice as often in patients in the group of D2 lymph node dissection — in 8 (11.8 %) patients, compared

to 4 (5.9 %) cases in the group of D3 lymph node dissection ($p = 0.365$). Local recurrence was not noted in any case. The three-year overall and recurrence-free survival rates were 94.8 ± 3.0 and 100 % ($p = 0.149$) and 80.5 ± 5.8 and 88.7 ± 5.8 % ($p = 0.177$), respectively.

Discussion

More than 30 years have passed since the first surgical intervention on the colon using laparoscopy [16], and today there is no need to discuss the advantages and disadvantages of laparoscopic surgery for colon cancer. According to the Russian clinical guidelines, “it is recommended to perform surgery for colon cancer using laparoscopic approach if there is a technical possibility and the presence of a surgical team of appropriate qualification” [4]. The advantages of this approach are undeniable and represented by “early rehabilitation of patients, a decrease in the incidence of adhesions and their severity, less use of opioid analgesics, shorter hospitalization periods, and a lower risk of developing postoperative hernias” [4]. There is also no doubt about the advisability of using the interfascial isolation method, the purpose of which is to perform CME — removal of the tumor with the surrounding adipose tissue and all potential foci and preservation of the mesocolic fascia. The effectiveness of this approach has been confirmed by numerous studies [2, 3].

At the same time, there are significant discrepancies in the interpretation of the term CME in right colon cancer. In the classical understanding according to W. Hohenberger et al. [17], this technique involves not only interfascial isolation and preservation of the integrity of the colon’s own fascia, but also lymph nodes dissection along the SMV with isolation of all its tributaries and ligation of the feeding arteries at the base, and in the case of venous tributaries — at the point of junction into SMV.

The interpretation of the term CME in the modern European understanding is perfectly reflected in the recent consensus conducted in Great Britain [3] and differs significantly from the surgical technique proposed by W. Hohenberger et al. This is a predominantly sharp mobilization within the existing embryonic layers in a single compartment with the own fascia covering the colon with high vascular ligation without exposure of the superior mesenteric vessels and removal of the apical lymph nodes [3, 8], which corresponds to D2 lymph node dissection in accordance with the Japanese classification [7]. In Asian countries, a common approach is in which it is recommended to remove apical lymph nodes in all patients

except for T1 category, which corresponds to D3 lymph node dissection subject to all other principles of CME [7, 11]. From all that has been said, we can conclude that the modern understanding of CME in Asian countries is more consistent with the original methodology by W. Hohenberger et al. than the European approach.

It should also be said that there is no common understanding regarding the optimal extent of D3 lymph node dissection in RCC. In case of RCC, apical or D3 dissection involves removal of adipose tissue along the superior mesenteric vessels. However, the question of whether dissection should be limited to the area along SMV or whether it should be extended to the SMA area remains open. In this regard, the study by G.S. Sica et al. [13], who analyzed the literature on lymph node dissection and CME in RCC in their systematic review, is of interest. The search for papers was carried out using the terms “complete mesocolic excision”, “central vascular ligation”, and “D3 dissection” in combination with the keywords “right hemicolectomy”, “colon cancer” or “colonic cancer”. A full description of the surgical technique characteristic of one of the stages of right hemicolectomy was a prerequisite. The authors of 50 papers in which the terms “complete mesocolic excision” in combination with “D3 dissection” were used performed dissection along the SMV. In 18 studies, the authors of which used the term “D3 dissection”, the dissection extended to the SMA area in 38.9 % of cases. In general, the dissection technique in the plane of the SMA was mentioned in only 11 % of the works presented in this review [13]. The authors conclude that there is no common understanding of the standard stages of right hemicolectomy, pronounced heterogeneity of definitions and constant overlap of concepts when describing this surgical procedure.

Performance of laparoscopic apical dissection converts right hemicolectomy, a generally simple surgical procedure, into one of the most complex operations in colorectal surgery [2]. Injury to the SMV or its major tributaries may lead not only to the conversion of laparoscopic approach, but also to complications fatal to the patient. The risk of postoperative lymphorrhea, pancreatitis, and gastrointestinal paresis increases [3, 8]. The latter complication occurs especially often during dissection along the SMA. At the same time, the refinement of surgical technique allows to reduce the incidence of complications. In this regard, preliminary results of the multicenter randomized RELARC trial presented recently, are of interest [11]. This is the largest study on lymph node dissection in RCC. Patients with RCC were randomized into two groups. Patients included in the D2

lymph node dissection group underwent isolation of the intestine within the embryonic layers, removal of tissue along the right edge of the SMV and in the projection of the pancreas, and the intersection of the main arteries was performed along the right lateral surface of the SMV. Patients in the other group underwent CME, which meant the same scope of surgical intervention plus dissection along the SMV and SMA. Performing D3 lymph node dissection led to an increase in the duration of the surgery from 150 to 163 minutes ($p = 0.0002$) and an increase in the risk of intraoperative vessel damage from 1 to 3 % ($p = 0.045$). Most often, damage occurred to Henle's trunk or other tributaries of the SMV. Injury to the SMV itself in the CME group was noted in four and injury to the SMA in one out of 495 patients. Conversion of the approach was required only in 2 of 21 cases of vessel injury; in the rest of the cases, surgeons were able to cope with bleeding using the video-endoscopic method. The authors note that all surgeons participating in the study worked in large centers with a big number of patients and extensive experience in surgery.

In another study, C.A. Bertelsen et al. [18] describe injury to the SMV during CME in 9 (3 %) of 272 patients during right hemicolectomy. Pointing out the possible severe consequences of injury to the SMV, the authors of this work recommend, if this complication occurs, to use collagen-based hemostatic material to stop the bleeding. In our work, injury to the SMV tributaries was noted in two patients in the D3 lymph node dissection group and in one patient in the D2 lymph node dissection group ($p = 0.999$); in all cases, bleeding was eliminated using the video-endoscopic method.

In our opinion, mobilization of the mesentery of the right colon along the SMV without clear visualization of its wall is an unsafe procedure, especially in patients with increased body mass. In contrast, dissection in caudocranial direction over the SMV freed from adipose tissue facilitates safe and consistent treatment of the ileocolic and right colic vessels in the area up to the base of the middle colic vein and Henle's trunk. Transection of Henle's trunk is not required in RCC in standard clinical situations, however, dissection along its main tributaries, treatment of the right colic or accessory right colic vessels, considering the variability of the vascular anatomy of this area, may also represent a complex technical task that requires certain surgical skills. However, in all cases, dissection in the area of Henle's trunk from the place of its junction into the SMV in the lateral direction, in our opinion, is a safer technique. Preoperative study of the venous and arterial vascular anatomy of the right colon when planning

D3 dissection can help in navigation during surgery and is advisable in all clinical situations [3, 19].

In this study we did not note any deviations during the postoperative period in patients in the D2 and D3 lymph node dissection groups, apart from an increase in the median of flatus passage in D3 lymph node dissection on day 1 ($p = 0.042$). The incidence of postoperative complications was 22.1 and 23.5 %, respectively ($p = 0.999$), which is consistent with the data of other researchers [11, 12]. Interesting data on the incidence of postoperative complications were obtained in the RELARC study [11]. In general, they were noted in 22 % of patients in the D2 dissection group and in 20 % of cases in the CME group ($p = 0.390$), however, Clavien — Dindo grade III–IV complications occurred significantly more often in the D2 lymph node dissection group (3 and 1 %; $p = 0.022$). There were no deaths in either group. Postoperative diarrhea in both groups occurred in 2 % of patients ($p = 0.670$).

The median period of hospitalization after surgery in our study was 6 days in both groups. This is generally consistent with the works of other authors [11, 12], who used laparoscopy when performing right hemicolectomy.

Proponents of extended lymph node dissection in RCC cite as an argument for the use of this technique the fact that its use helps to remove a larger number of lymph nodes [2, 12, 20–22], which should indirectly influence the improvement of long-term treatment results. Indeed, in our study we noted an increase in the total number of removed lymph nodes with D3 compared with D2 dissection — 19 (3–59) and 14 (1–52), respectively ($p < 0.001$). The authors of other studies came to similar results. In particular, M.N. Tan et al. [22], who also used propensity score matching when comparing patients with D2 and D3 lymph node dissection, identified 23 (18–29) lymph nodes with D2 lymph node dissection and 26 (21–34) lymph nodes with D3 dissection ($p = 0.005$). Almost identical results were obtained in the multicenter randomized RELARC study: 23 (17.5–29) and 26 (19–35) ($p < 0.0001$) [11]. It should be noted that 5 is the number of lymph nodes located in the area of anterior visceral compartment, that is, anterior to the SMV, according to M. Spasojevic et al. [15]. At the same time, the number of removed lymph nodes is an indicator that largely depends on the quality of the pathological examination and the diligence that the pathologist applies to it. Moreover, the length of the resected area of the colon with the tumor is of great importance. According to the Japanese recommendations, it is possible to use smaller margins — 5–10 cm [7]. It is this circumstance

that can explain the significantly larger number of lymph nodes examined in the German study [12] — 50.4 and 55.6 in the D2 and D3 lymph node dissection groups ($p < 0.001$). However, the absolute difference in the medians of the studied lymph nodes between the groups was 5, which is generally consistent with our results and the data by M. Spasojevic et al. [2013].

Apical lymph node involvement in large studies on D3 lymph node dissection is 3–5 % [9–11]. This indicator largely depends on the depth of tumor invasion. Thus, in the randomized RELARC study [11], 10 of 13 patients with involvement of the apical group of lymph nodes had T3 tumor category and 3 had T4; in none of the cases lymph node involvement was detected in patients with T2 category. Lymph node involvement in patients with stage III may be even higher, reaching 19.7 % [23]. In our work, apical lymph node involvement was noted in 2 (3 %) patients. In all cases, these were patients with T3 tumor category with involvement of other groups of regional lymph nodes.

To date, our own data as well as the literature data do not allow to talk about the advisability of expanding the dissection boundaries beyond the SMV. It can be expected that the probability of lymph node involvement along the artery is even less. Of course, as the surgical technique is refined, safe lymph node dissection in this area is possible, but we know that radicality does not always lead to the expected improved long-term treatment results. And the risks and feasibility of more aggressive surgery in modern realities should be weighed from the perspective of randomized studies.

Long-term results of D2 and D3 lymph node dissections in our study did not differ significantly. The cumulative recurrence-free three-year survival rate was 80.5 ± 5.8 and 88.7 ± 5.8 %, respectively ($p = 0.177$). This is understandable given the small median observation in our work. At the same time, it should be noted that the number of studies that evaluated the long-term treatment results of patients with D2 and D3 lymph node dissection for RCC is generally small. M.N. Tan et al. analyzed the treatment results of 360 patients with RCC using propensity score matching, as a result of which groups of D2 and D3 lymphadenectomy with 88 patients were formed. Some benefit of D3 lymph node dissection was shown, but the three-year recurrence-free and overall survival rates, as in our study, did not reach statistically significant differences, amounting to 73.0 and 82.6 % ($p = 0.18$), 74.4 and 83.3 % ($p = 0.16$), respectively.

In another retrospective study by S. Yoon et al. [24], assessment of the long-term treatment results

of 295 patients with stages II–III RCC was performed. At the same time, the authors were able to obtain statistically significant differences in five-year recurrence-free survival rates when performing right hemicolectomy with D3 lymph node dissection — 90.2 and 80.5 % in the group with D2 lymph node dissection ($p = 0.028$).

Of interest are the results of a prospective multicenter non-randomized study conducted in Germany [12] on the basis of 53 centers with 1004 patients, in which surgeons were offered the choice of performing D2 or D3 lymph node dissection for RCC according to established surgical practice. Removal of lymph nodes along the SMV corresponded to CME (D3 lymph node dissection) and was performed in 508 patients, while in 496 patients the scope of surgical intervention corresponded to D2 lymph node dissection. The groups were comparable in key parameters, such as body mass index ($p = 0.188$), tumor localization ($p = 0.601$), surgical approach ($p = 0.148$), but differed in patient age ($p = 0.02$) and gender ($p = 0.04$). There were no differences in immediate results and postoperative complications. There were no statistical differences in recurrence-free survival (HR — 0.66; $p = 0.068$). There were also no statistically significant differences in overall survival. However, some survival benefits were noted in patients with stage III disease when D3 lymph node dissection was performed (95% CI: 0.31–0.85; $p = 0.010$). Analyzing the obtained results, the authors themselves advise to perceive them with caution and do not recommend the routine use of CME (D3 lymphadenectomy) in colon cancer.

In 2020–2021, 9 systematic reviews with meta-analysis of data were published, in which the results of CME and traditional surgical interventions in colon cancer were compared [2], which indicates an extremely high interest towards this topic. Seven of them showed an improvement in recurrence-free survival in patients who underwent CME. However, the results of these meta-analyses should be treated with caution, since many included studies were observational and retrospective in nature. In this regard, the results of the ongoing COLD [25] and RELARC [11] studies, preliminary data of which have recently been published, are of interest.

Conclusion

In conclusion, it should be said that our experience in the use of CME with D3 lymph node dissection for RCC indicates the safety of this surgical intervention in comparison with traditional surgical technique. We did not obtain statistically

significant differences in patient survival, which is due, on the one hand, to a small number of clinical observations, and on the other hand, to a small proportion of patients who had an involvement of the apical lymph nodes. There is no doubt that D3 dissection is indicated for a certain group of patients. These are cases with T3 or greater depth

of tumor invasion, as well as with the presence of paracolic and intermediate lymph nodes involvement according to preoperative examination data. However, to definitively determine the role of D3 lymph node dissection in the treatment of RCC patients, large multicenter randomized studies are certainly needed.

References / Литература

- West N.P., Morris E.J., Rotimi O., Cairns A., Finan P.J., Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: A retrospective observational study. *Lancet Oncol.* 2008;9(9):857–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70181-5
- Seow-En I., Chen W.T. Complete mesocolic excision with central venous ligation/D3 lymphadenectomy for colon cancer — A comprehensive review of the evidence. *Surg Oncol.* 2022;42:101755. DOI: 10.1016/j.suronc.2022.101755
- Tejedor P., Francis N., Jayne D., Hohenberger W., Khan J., on behalf the CME Project Working Group. Consensus statements on complete mesocolic excision for right-sided colon cancer—technical steps and training implications. *Surg Endosc.* 2022;36(8):5595–601. DOI: 10.1007/s00464-021-08395-0
- Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Злокачественное новообразование ободочной кишки. *Рубрикатор клинических рекомендаций*. [Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations. Colon cancer. *Rubricator of clinical recommendations*. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer Version 3.2023 — September 21, 2023. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf
- Argilés G., Tabernero J., Labianca R., Hochhauser D., Salazar R., Iveson T., et al.; ESMO Guidelines Committee. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1291–305. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.06.022
- Hashiguchi Y., Muro K., Saito Y., Ito Y., Ajioka Y., Hamaguchi T., et al.; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(1):1–42. DOI: 10.1007/s10147-019-01485-z
- Sendenaa K., Quirke P., Hohenberger W., Sugihara K., Kobayashi H., Kessler H., et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: Proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(4):419–28. DOI: 10.1007/s00384-013-1818-2
- Kanemitsu Y., Komori K., Kimura K., Kato T. D3 lymph node dissection in right hemicolectomy with a no-touch isolation technique in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(7):815–24. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182919093
- Kotake K., Mizuguchi T., Moritani K., Wada O., Oza-wa H., Oki I., et al. Impact of D3 lymph node dissection on survival for patients with T3 and T4 colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(7):847–52. DOI: 10.1007/s00384-014-1885-z
- Xu L., Su X., He Z., Zhang C., Lu J., Zhang G., et al., RELARC Study Group. Short-term outcomes of complete mesocolic excision versus D2 dissection in patients undergoing laparoscopic colectomy for right colon cancer (RELARC): A randomised, controlled, phase 3, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(3):391–401. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30685-9
- Benz S.R., Feder I.S., Vollmer S., Tam Y., Reinacher-Schick A., Denz R., et al. Complete mesocolic excision for right colonic cancer: Prospective multicentre study. *Br J Surg.* 2022;110(1):98–105. DOI: 10.1093/bjs/znac379
- Sica G.S., Vinci D., Siragusa L., Sensi B., Guida A.M., Bellato V., et al. Definition and reporting of lymphadenectomy and complete mesocolic excision for radical right colectomy: A systematic review. *Surg Endosc.* 2023;37(2):846–61. DOI: 10.1007/s00464-022-09548-5
- Mazzarella G., Muttillio E.M., Picardi B., Rossi S., Muttillio I.A. Complete mesocolic excision and D3 lymphadenectomy with central vascular ligation in right-sided colon cancer: A systematic review of postoperative outcomes, tumor recurrence and overall survival. *Surg Endosc.* 2021;35(9):4945–55. DOI: 10.1007/s00464-021-08529-4
- Spasojevic M., Stimec B.V., Dyrbekk A.P., Tepavcevic Z., Edwin B., Bakka A., et al. Lymph node distribution in the D3 area of the right mesocolon: implications for an anatomically correct cancer resection. A postmortem study. *Dis Colon Rectum.* 2013;56(12):1381–7. DOI: 10.1097/01.dcr.0000436279.18577.d3
- Jacobs M., Verdeja J.C., Goldstein H.S. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1(3):144–50.
- Hohenberger W., Weber K., Matzel K., Papadopoulos T., Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation — technical notes and outcome. *Colorectal Dis.* 2009;11(4):354–65. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x
- Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E., Kirkegaard-Klitbo A., Tenma J.R., Wilhelmsen M., et al. Short-term outcomes after complete mesocolic excision compared with 'conventional' colonic cancer surgery. *Br J Surg.* 2016;103(5):581–89. DOI: 10.1002/bjs.10083
- Kaye T.L., West N.P., Jayne D.G., Tolan D.J. CT assessment of right colonic arterial anatomy pre and post cancer resection — a potential marker for quality and extent of surgery? *Acta Radiol.* 2016;57(4):394–400. DOI: 10.1177/0284185115583033
- West N.P., Hohenberger W., Weber K., Perrakis A., Finan P.J., Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):272–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1448
- Bertelsen C.A., Neuenschwander A.U., Jansen J.E., Tenma J.R., Wilhelmsen M., Kirkegaard-Klitbo A., et al. 5-year outcome after complete mesocolic excision for right-sided colon cancer: A population-based cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1556–65. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30485-1
- Tan M.N.A., Liu B., Lin N.S., Liu H.M., Loong T.H., How K.Y., et al. Propensity-score-matched analysis of D2 and D3 right hemicolectomy for colon cancer. *ANZ J Surg.* 2022;92(10):2577–84. DOI: 10.1111/ans.17881
- Liang J.T., Lai H.S., Huang J., Sun C.T. Long-term oncologic results of laparoscopic D3 lymphadenectomy with complete mesocolic excision for right-sided colon cancer with clinically positive lymph nodes. *Surg. Endosc.* 2015;29(8):2394–401. DOI: 10.1007/s00464-014-3940-9
- Yoon S., Ji W.B., Kim J.S., Hong K.D., Um J.W., Min B.W., et al. Long-term oncologic outcome of D3 lymph node dissection for clinical stage 2/3 right-sid-

- ed colon cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(1):42. DOI: 10.1007/s00384-023-04310-2
25. Karachun A., Panaiotti L., Chernikovskiy I., Achkasov S., Gevorkyan Y., Savanovich N., et al. Short-

term outcomes of a multicentre randomized clinical trial comparing D2 versus D3 lymph node dissection for colonic cancer (COLD trial). *Br. J. Surg.* 2020;107(5):499–508. DOI: 10.1002/bjs.11387

Information about the authors

Aleksey A. Nevolskikh — Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Medical Work, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: nevol@mrrc.obninsk.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Violetta A. Avdeenko* — Clinical Resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: avdeenko.vita@yandex.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

Yulia Yu. Mikhaleva — Oncologist, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: boronenkova@yandex.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9449-2135>

Taras P. Pochuev — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of Abdominal Diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: pochuev05.70@mail.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9243-6519>

Pavel V. Sokolov — Oncologist, Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of the Abdominal Region, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: sokolov@yandex.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

Ruslan F. Zibirov — Pathologist, Pathology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: patologr@mail.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5252-0436>

Сведения об авторах

Невольских Алексей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: nevol@mrrc.obninsk.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Авдеевко Виолетта Андреевна* — клинический ординатор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: avdeenko.vita@yandex.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2678-016X>

Михалева Юлия Юрьевна — врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: boronenkova@yandex.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9449-2135>

Почув Тарас Петрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pochuev05.70@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9243-6519>

Соколов Павел Викторович — врач-онколог отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sokolov@yandex.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

Зибиров Руслан Фяритович — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: patologr@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5252-0436>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Ivan P. Reznik — Clinical Resident, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: dr_reznik.ip@mail.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2841-9870>

Nikita D. Silin — Student, Faculty of Medicine, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering — Branch of National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute).
Contact information: haus.main.doctor@yandex.ru;
249030, Obninsk, Studgorodok, 1.

Leonid O. Petrov — Cand. Sci. (Med.), A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: leonid_petrov@mail.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.

Sergei A. Ivanov — Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Professor of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
Contact information: oncolog@yandex.ru;
249036, Obninsk, Marshala Zhukova str., 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Andrey D. Kaprin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Education, Director General of National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of the Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba.
Contact information: mrrc@mrrc.obninsk.ru;
249036, Obninsk, Koroleva str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Резник Иван Павлович — клинический ординатор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dr_reznik.ip@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-2841-9870>

Силин Никита Дмитриевич — студент медицинского факультета Обнинского института атомной энергетики — филиала ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский центр радиологии» университета «МИФИ».
Контактная информация: haus.main.doctor@yandex.ru;
249030, г. Обнинск, тер. Студгородок, 1.

Петров Леонид Олегович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: leonid_petrov@mail.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.

Иванов Сергей Анатольевич — доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».
Контактная информация: oncolog@yandex.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Каприн Андрей Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, академик РАО, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».
Контактная информация: mrrc@mrrc.obninsk.ru;
249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Submitted: 03.12.2023 Accepted: 09.02.2023 Published: 29.02.2024
Поступила: 03.12.2023 Принята: 09.02.2023 Опубликовано: 29.02.2024



Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики

А.П. Кирюхин^{1*}, А.С. Тертычный¹, П.В. Павлов¹, А.А. Федоренко¹, Д.П. Нагорная¹,
Н.С. Маренич², Е.А. Лосик¹, Е.Ю. Юрьева¹, Т.Л. Лапина¹

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

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

² ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения
города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель: систематизировать литературные данные об эндоскопической семиотике и морфологических изменениях слизистой оболочки желудка при аутоиммунном гастрите.

Основные положения. Аутоиммунный гастрит ассоциирован с повышенным риском развития аденокарциномы и нейроэндокринных опухолей желудка. Уточнение диагностических критериев аутоиммунного гастрита имеет существенное значение для гастроэнтерологической практики. Установление диагноза основано на результатах эндоскопического и гистологического исследования, на данных лабораторных тестов. Изолированная атрофия слизистой оболочки тела желудка, наличие трудноотмываемой кремоподобной слизи, изменение слизистой оболочки по типу «сброшенной кожи», наличие белесых глобулоподобных очагов служат типичными эндоскопическими признаками аутоиммунного гастрита. Распространенная псевдопилорическая метаплазия, очаговая кишечная и псевдопанкреатическая метаплазия, гиперплазия валиков слизистой оболочки тела желудка и их соотношение к железистому слою как в антральном отделе позволяют при морфологическом исследовании с учетом клинических данных заподозрить и верифицировать аутоиммунный гастрит.

Заключение. При инструментальном обследовании знание эндоскопических симптомов и патогномоничных морфологических изменений является важным для своевременного диагноза аутоиммунного гастрита.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, эндоскопия, биопсия, атрофия, *Helicobacter pylori*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кирюхин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В., Федоренко А.А., Нагорная Д.П., Маренич Н.С., Лосик Е.А., Юрьева Е.Ю., Лапина Т.Л. Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):58–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69>

Autoimmune Gastritis: Focus on Endoscopic and Morphological Characteristics

Andrey P. Kiryukhin^{1*}, Alexander S. Tertychnyy¹, Pavel V. Pavlov¹, Alexandr A. Fedorenko¹, Darina P. Nagornaya¹,
Natalia S. Marenich², Ekaterina A. Losik¹, Elena Yu. Yuryeva¹, Tatiana L. Lapina¹

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

² Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

Aim: to systematize the literature data on endoscopic semiotics and morphological changes in the gastric mucosa in autoimmune gastritis.

Key points. Autoimmune gastritis is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma and neuroendocrine tumours of the stomach. Clarification of diagnostic criteria for autoimmune gastritis is essential for gastroenterological practice. The diagnosis is based on the results of endoscopic and histological examination, and on data from laboratory tests. Isolated atrophy of the mucous membrane of the body of the stomach, the presence of difficult-to-wash creamy mucus, changes in the mucous membrane like “shed skin”, and the presence of whitish globule-like foci are typical endoscopic signs of autoimmune gastritis. Widespread pseudopyloric metaplasia, focal intestinal and pseudopancreatic metaplasia, hyperplasia of the ridges of the mucous membrane of the body of the stomach and their relationship to the glandular layer as in the antrum allow during a morphological study considering clinical data to suspect and verify autoimmune gastritis.

Conclusion. During instrumental examination, knowledge of endoscopic symptoms and pathognomonic morphological changes is important for the timely diagnosis of autoimmune gastritis.

Keywords: autoimmune gastritis, endoscopy, biopsy, atrophy, *Helicobacter pylori***Conflict of interest:** the authors declare that there is no conflict of interest.**For citation:** Kiryukhin A.P., Tertychny A.S., Pavlov P.V., Fedorenko A.A., Nagornaya D.P., Marenich N.S., Losik E.A., Yuryeva E.Yu., Lapina T.L. Autoimmune Gastritis: Focus on Endoscopic and Morphological Characteristics. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):58–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69>

Атрофический гастрит является предраковым заболеванием, и его своевременная диагностика важна для канцеропревенции [1–3]. Частота *H. pylori*-ассоциированного гастрита повсеместно снижается, что связано, по мнению ряда исследователей, с повышением уровня гигиены и положительными результатами проведения эрадикационной терапии антибактериальными препаратами [4, 5]. Учитывая эту тенденцию, изучение аутоиммунного гастрита (АИГ) как самостоятельной важной причины развития атрофии слизистой оболочки тела желудка становится все более актуальным [6, 7].

АИГ представляет собой органоспецифическое иммуноопосредованное заболевание, характеризующееся разрушением париетальных клеток желудка, что приводит к потере внутреннего фактора (фактора Касла) и снижению кислотной продукции желудка. Эти изменения обуславливают мальабсорбцию железа и витамина В₁₂ [8, 9]. Обнаружение аутоантител против Н⁺-, К⁺-АТФазы и внутреннего фактора, снижение сывороточного пепсиногена I и соотношения пепсиногена I к пепсиногену II, повышение гастрин-17 важны для диагностики АИГ [4, 9–12]. АИГ часто сочетается с таким аутоиммунным заболеванием, как аутоиммунный тиреоидит, реже с сахарным диабетом 1-го типа, болезнью Аддисона, витилиго и хронической крапивницей [9, 11].

Роль инфекции *H. pylori* в возникновении и течении аутоиммунного процесса в желудке до сих пор не ясна [8]. Например, было высказано предположение о том, что *H. pylori* благодаря антигенной мимикрии провоцирует аутоиммунный гастрит [13]. Антитела к париетальным клеткам могут быть обнаружены у *H. pylori*-позитивных лиц без АИГ [8]. По результатам одного клинического исследования, до 62 % пациентов с АИГ имели положительный тест на *H. pylori* [14].

В исследовании Е.А. Лосик была установлена высокая частота аутоиммунного гастрита у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом (51,9 %). Отмечено, что распространенность АИГ увеличивается с возрастом (среди обследованных пациенты 20–39 лет составили 27,9 %, пациенты 70–79 лет — 53,8 %). Частота инфекции *H. pylori* у пациентов с АИГ не отличалась от популяционных показателей, хотя у лиц с выраженными атрофическими изменениями в теле желудка инфекционный агент встречался достоверно реже [15]. Гематологические отклонения выявлены у 25,4 % пациентов с высоким титром антител к париетальным клеткам. Случаи анемии (11,3 %) носили как макроцитарный, так и микроцитарный характер. Увеличение среднего объема эритроцитов и низкий уровень витамина В₁₂ обнаружены у 16,9 % больных, в то время как снижение уровня гемоглобина — в 25 % случаев [10].

Пациенты с АИГ имеют повышенный риск развития аденокарциномы желудка и нейроэндокринных опухолей желудка I типа. При эндоскопическом наблюдении за пациентами с пернициозной анемией (от 0 до 20 лет) частота аденокарциномы желудка составила 3 %, нейроэндокринных опухолей I типа — 4 % [16]. В когортном исследовании при наблюдении 275 пациентов с атрофическим гастритом тела желудка в среднем в течение 5 лет (от 1 до 17 лет) годовая заболеваемость раком желудка / дисплазией высокой степени составила 0,5 %, дисплазией низкой степени — 0,6 %, нейроэндокринной опухолью I типа — 2,8 %. Возраст старше 60 лет (отношение рисков — 4,7), кишечная метаплазия при отсутствии псевдопилорической метаплазии (отношение рисков — 4,3) и пернициозная анемия (отношение рисков — 4,3) были ассоциированы с высоким риском рака желудка / дисплазии высокой степени и дисплазии низкой степени [6]. Потенциал АИГ как предракового заболевания требует дальнейшего изучения. Р. Krişke et al. у пациентов с диагнозом аденокарциномы желудка не обнаружили более частого выявления антител к париетальным клеткам и к внутреннему фактору по сравнению с контрольной группой [17]. При длительном наблюдении за пациентами АИГ без инфекции *H. pylori* в анамнезе не было установлено повышения риска рака желудка по сравнению с контрольной группой, и авторы предполагают, что этот риск может быть ассоциирован именно с предшествующей или нераспознанной текущей инфекцией *H. pylori* [18].

Эндоскопическая семиотика аутоиммунного гастрита

Японские исследователи провели ретроспективный анализ эндоскопических признаков АИГ у 222 пациентов и разработали основные признаки АИГ, в которые входят: преимущественная локализация атрофии слизистой оболочки в области тела желудка (частота — 96 %); четкая визуализация подслизистых сосудов и уплощение/исчезновение продольных складок; вариативное отсутствие кишечной метаплазии слизистой оболочки антрального отдела [19–21].

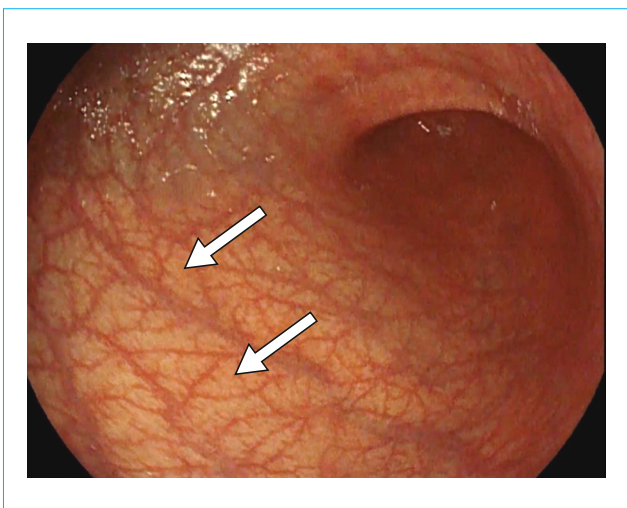


Рисунок 1. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: слизистая оболочка тела желудка диффузно истончена, с видимыми подслизистыми сосудами различного калибра (стрелки). (Здесь и далее представлены эндофотографии из архива отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 Семеновского университета.)

Figure 1. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: the mucous membrane of the gastric body is diffusely thinned with visible submucosal vessels of various sizes (arrows). (Hereinafter, endophotographies are presented from the archives of the Department of Diagnostic and Treatment Endoscopy of the University Clinical Hospital No. 2 of Sechenov University)

На рисунках 1 и 2 представлены эндофотографии пациента с АИГ, сопровождающейся атрофией, ограниченной телом желудка.

При оценке данных видеоэзофагогастродуоденоскопии и обнаружении признаков атрофии слизистой оболочки желудка ее стадию определяют на основе классификации Kimura — Takemoto или по модифицированной шкале EGA (Endoscopic Grading of Atrophy — эндоскопическая шкала распространенности атрофии) [22–24]. Данные классификация и шкала были рекомендованы Киотским консенсусом с целью оценки распространенности явлений атрофии слизистой оболочки желудка при *H. pylori*-ассоциированном гастрите. Вместе с тем при АИГ, учитывая отсутствие или минимальные атрофические изменения в антральном отделе желудка, точность данных шкал, по мнению ряда исследователей, ограничена [25].

Дополнительно описано пять типов изменений слизистой оболочки тела желудка, выделенных по характеру визуализируемых при эндоскопическом исследовании остатков железистого эпителия: плоско приподнятый локализованный (частота — 48,6 %); в виде псевдополипов — приподнятых островков оставшейся неистонченной слизистой оболочки

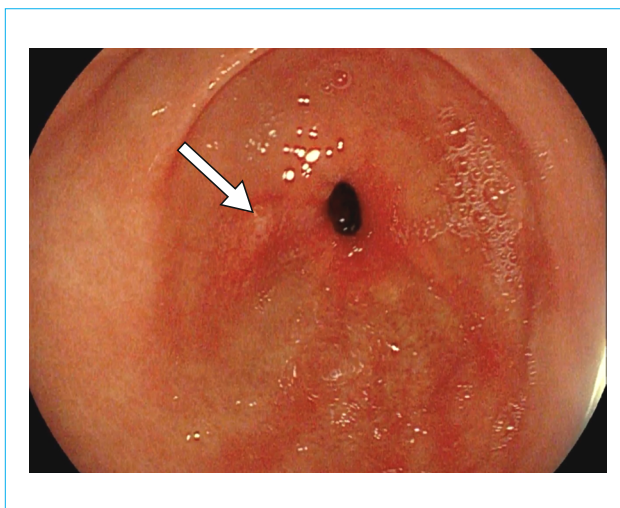


Рисунок 2. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете (тот же пациент, что и на рис. 1): слизистая оболочка антрального отдела желудка с линейной гиперемией, единичным эпителизирующимся дефектом слизистой оболочки под фибрином (стрелка)

Figure 2. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light (the same patient as in Fig. 1): the mucous membrane of the stomach with linear hyperemia, a single epithelizing defect of the mucous membrane under fibrin (arrow)

с выраженными явлениями атрофии по их периферии (22,9 %); островково-подобный (18,6 %); обширно очаговый (7,1 %); гранулярный (2,9 %) [19, 20].

На рисунках 3 и 4 представлены эндофотографии, демонстрирующие очаги сохранной слизистой оболочки на фоне атрофии у пациента с АИГ.

Слизистая оболочка антрального отдела желудка при АИГ может быть интактной или иметь неспецифические изменения в виде очаговой гиперемии, приподнятых эрозий, у части пациентов обнаруживают очаги округлого сморщивания слизистой оболочки (в 22 % случаев при АИГ). На фоне гипохлоргидрии и бактериальной контаминации визуализируется наличие вязкой, трудноотмываемой кремоподобной слизи белесо-желтого цвета (частота — 32,4 %) [19, 20]. Этот признак представлен на рисунке 5.

При оценке ямочного рисунка слизистой оболочки в узком спектре выявляется феномен исчезновения центрально расположенного устья железы с изменением слизистой оболочки по типу «сброшенной кожи» (частота — 59 %) [20, 26]. Дополнительным эндоскопическим маркером наличия АИГ может служить выявление при рутинном видеоэндоскопическом исследовании белесых глобулоподобных очагов (“white globe appearance”), которые описывают как белесые шаровидные структуры диаметром до 1 мм с микрососудами над ними, что отражает расположение этих

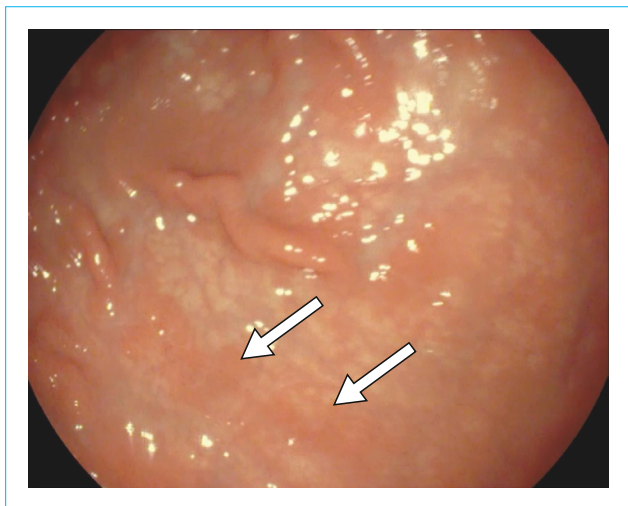


Рисунок 3. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: диффузно истонченная слизистая оболочка тела желудка белесого цвета с островками интактной слизистой оболочки (стрелки)

Figure 3. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: diffusely thinned mucous membrane of the body of the stomach is whitish in colour with islands of intact mucous membrane (arrows)

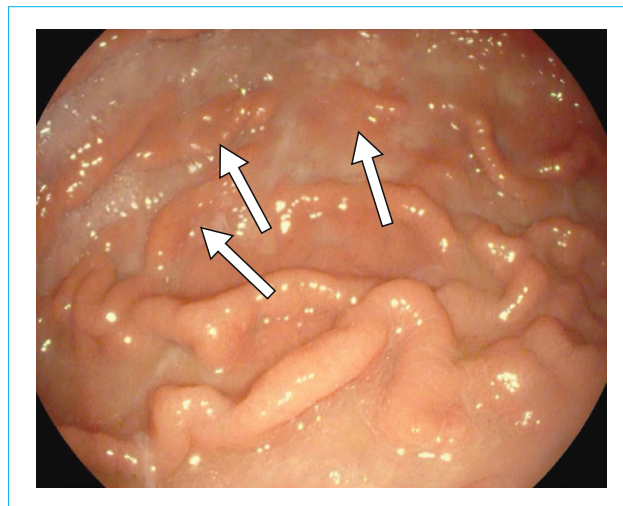


Рисунок 4. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: истонченная слизистая оболочка тела желудка белесого цвета с приподнятыми островками неистонченной слизистой оболочки продольных складок большой кривизны тела желудка (стрелки)

Figure 4. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: thinned mucous membrane of the body of the stomach is whitish in colour with raised islands of non-thinned mucous membrane of the longitudinal folds of the greater curvature of the body of the stomach (arrows)

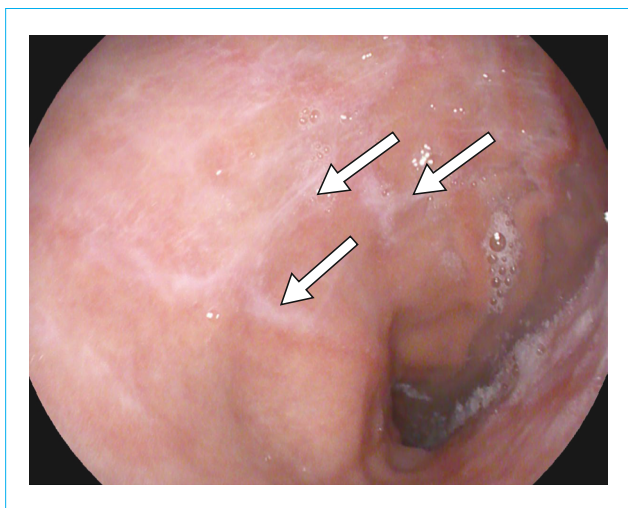


Рисунок 5. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: истонченная слизистая оболочка тела желудка с вязкой, трудноотмываемой кремоподобной слизью белесо-желтого цвета (стрелки)

Figure 5. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: thinned mucous membrane of the body of the stomach with viscous, difficult-to-wash, creamy mucus of a whitish-yellow colour (arrows)



Рисунок 6. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: истонченная слизистая оболочка тела желудка с белесым глобулоподобным очагом (стрелка)

Figure 6. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: thinned mucous membrane of the gastric body with a whitish globule-like lesion (arrow)

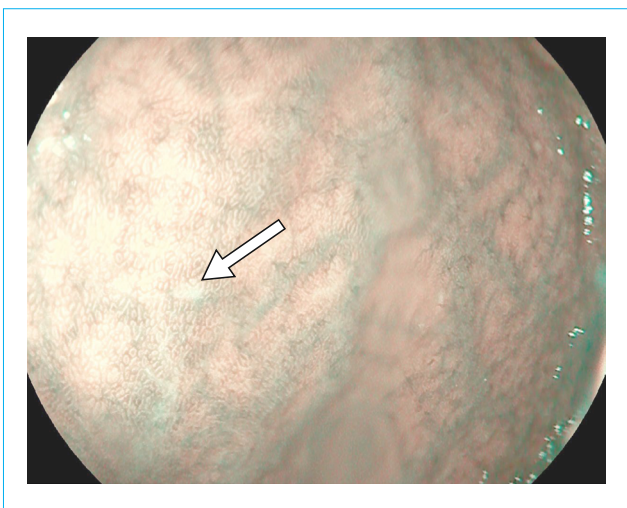


Рисунок 7. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в узком спектре освещения: истонченная слизистая оболочка тела желудка с белесым глобулоподобным очагом на фоне контурирующихся сосудов (стрелка)

Figure 7. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in a narrow spectrum of illumination: thinned mucous membrane of the body of the stomach with a whitish globule-like lesion against the background of contouring vessels (arrow)

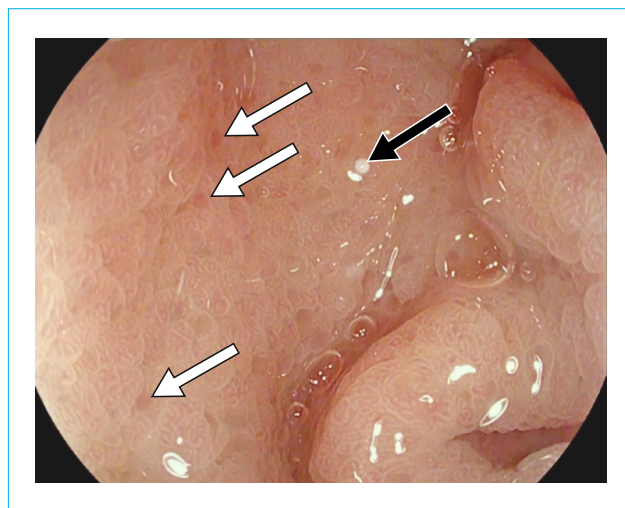


Рисунок 8. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: слизистая оболочка тела желудка с белесым глобулоподобным очагом (указана черной стрелкой) и множественными «глобус-подобными» новообразованиями (указаны белыми стрелками)

Figure 8. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: the mucous membrane of the body of the stomach with a whitish globule-like lesion (indicated by the black arrow) and multiple “glomus-like” neoplasms (indicated by the white arrows)

структур под желудочным эпителием [27]. На рисунках 6 и 7 представлены эндофотографии пациентов с АИГ с белесыми глобуло-подобными очагами.

Данные образования наиболее часто выявляются при злокачественном поражении желудка, однако они также могут быть визуализированы при АИГ, при котором имеют непостоянный характер (могут исчезнуть в течение 12 месяцев наблюдения) [27]. Появление очагов при АИГ объясняют обструкцией выводных протоков желез вследствие их разрушения при аутоиммунном процессе с формированием внутрислизистой кисты [27].

R. Kuvaev et al. описали дополнительный признак АИГ при увеличительной эндоскопии в виде наличия на слизистой оболочке тела желудка множественных округлых, бледных, но не белесых «глобус-подобных» очагов (“glomus-like” lesions, GLLs) с ветвистыми капиллярами на их вершинах (рис. 8).

Данный феномен отмечался у пациентов с АИГ в 77 % наблюдений (чувствительность — 0,77; специфичность — 1,00) и в 100 % случаев АИГ в ассоциации с нейроэндокринным новообразованием. При морфологическом исследовании было показано, что в основе белесых «глобус-подобных» повреждений лежит гиперплазия энтерохромаффиноподобных клеток на фоне явлений атрофии [28].

Эндоскопическая семиотика ранних проявлений АИГ не разработана [29]. В литературе описываются единичные случаи эндоскопической семиотики ранних проявлений АИГ в виде атрофических

изменений слизистой оболочки, локализованных преимущественно в области малой кривизны тела желудка с наличием красноватых узелков в виде псевдополипов, на фоне атрофически неизменной слизистой оболочки тела желудка по большой кривизне. В случае отсутствия атрофических изменений при ранней форме АИГ может наблюдаться отек и мозаичность слизистой оболочки свода и/или тела желудка [30–32].

Особую сложность для эндоскопической диагностики АИГ представляют пациенты, перенесшие эрадикацию *H. pylori*, с наличием сформированных атрофических изменений в слизистой оболочке антрального отдела. В подобной ситуации наиболее верным решением представляется выполнение биопсии слизистой оболочки желудка по Сиднейскому протоколу и серологическое исследование крови с целью выявления антител к париетальным клеткам и фактору Касла [33].

Гистологическая картина аутоиммунного гастрита

С целью морфологической верификации АИГ при видеоэзофагогастродуоденоскопии в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению и диагностике гастрита выполняется биопсия слизистой оболочки желудка по модифицированному Сиднейскому протоколу с оценкой по шкале OLGA (Operative Link for

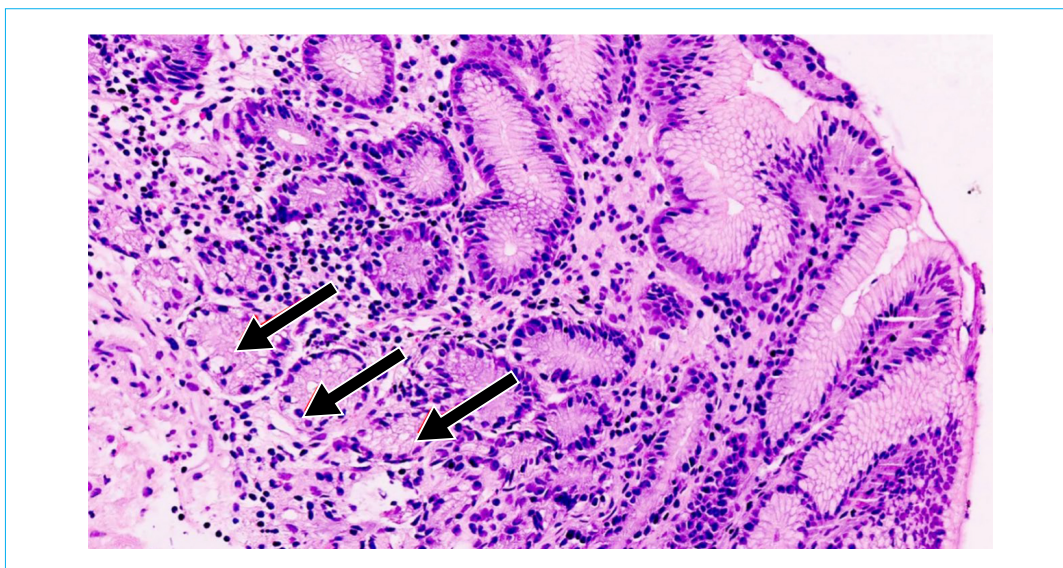


Рисунок 9. Хронический слабовыраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с распространенной псевдопилорической метаплазией (указаны стрелками) и гиперплазией фовеолярного слоя. Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином. (Микрофотографии на этом рисунке и далее — из архива Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета)

Figure 9. Chronic mild inactive atrophic gastritis of the body of the stomach with widespread pseudopyloric metaplasia (indicated by arrows) and hyperplasia of the foveolar layer. Magnification $\times 200$, stained with hematoxylin and eosin. (Microphotographs in this figure and below are from the archives of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology of Sechenov University)

Gastritis Assessment — оперативная система оценки гастритов): два фрагмента — из антрального отдела на расстоянии 3 см от привратника по большой и малой кривизне; два фрагмента — из тела желудка посередине большой кривизны и на 4 см проксимальнее угла по малой кривизне; один фрагмент — из угла желудка, при этом данный биоптат допустимо поместить к материалу, полученному из антрального отдела желудка [4].

При АИГ воспалительная инфильтрация состоит преимущественно из мононуклеаров и направлена против желез тела желудка с париетальными клетками. В случае инфекции *H. pylori* воспалительная инфильтрация локализована преимущественно в поверхностных слоях слизистой оболочки, что изменяет архитектуру ямок. При АИГ структура ямок часто может оставаться интактной или менее поврежденной, однако узнаваемой по ее округлой или овальной формам. Характерными морфологическими изменениями слизистой оболочки при АИГ служат распространенная псевдопилорическая метаплазия, очаговая кишечная метаплазия, очаговая псевдопанкреатическая метаплазия. При морфологическом изучении взятые из тела желудка биоптаты практически неотличимы от биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка [7, 8]. Характерная для аутоиммунного гастрита картина хронического слабовыраженного неактивного атрофического гастрита тела желудка с распространенной псевдопилорической метаплазией и гиперплазией фовеолярного слоя представлена на рисунке 9.

Морфологическая характеристика биоптатов слизистой оболочки антрального отдела (рис. 10) и тела желудка указывает на наличие групп слизистых желез (пилорических в антральном отделе и псевдопилорических в теле желудка) и слабовыраженного лимфоплазмочитарного инфильтрата. В теле желудка отмечается гиперплазия валиков, и соотношение валиков к железистому слою составляет 2:1 (при норме 1:3–4) и приближается к таковому для антрального отдела. Данный факт может неверно трактоваться как вариант нормы и отсутствие атрофии в том случае, если патологоанатом не информирован о месте взятия биоптата или мало знаком с особенностями морфологической диагностики АИГ.

Другие типы метаплазии (кишечная и псевдопанкреатическая) носят очаговый характер и в большинстве случаев не превышают 30 % площади биоптата. Распространенная псевдопилорическая метаплазия представлена на рисунке 11.

В части биоптатов можно наблюдать сохранившиеся участки главных желез тела желудка (рис. 12), которые могут на общем фоне атрофии проявляться в виде полиповидных выпячиваний слизистой оболочки.

Полипы в теле желудка у пациентов с АИГ также могут быть образованы гиперплазированным фовеолярным слоем (рис. 13) и выглядеть как возвышающиеся участки валиков на фоне атрофичной слизистой оболочки. Они могут быть отнесены к гиперпластическим полипам.

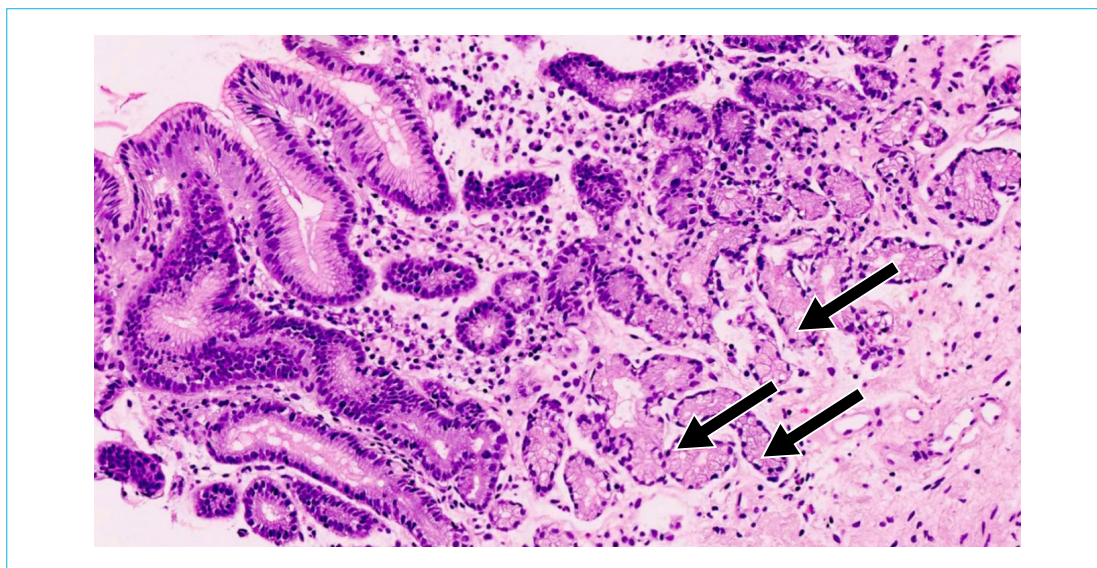


Рисунок 10. Хронический слабовыраженный неактивный поверхностный гастрит антрального отдела желудка (слизистые железы указаны стрелками). Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

Figure 10. Chronic mild inactive superficial gastritis of the antrum of the stomach (mucous glands are indicated by arrows). Magnification $\times 200$, stained with hematoxylin and eosin

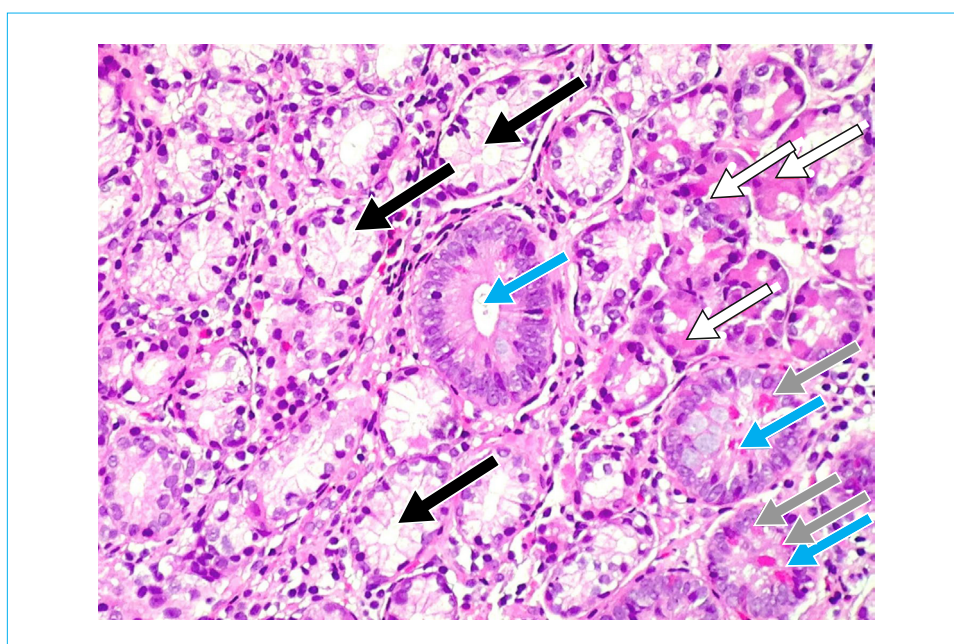


Рисунок 11. Распространенная псевдопилорическая метаплазия (черные стрелки) слизистой оболочки тела желудка с отдельными кишечными криптами (голубые стрелки) с наличием клеток Панета (серые стрелки) (очаги полной кишечной метаплазии) и участками с наличием эозинофильного прокрашивания цитоплазмы эпителия желез, напоминающих ацинарные клетки поджелудочной железы (белые стрелки) (очаг псевдопанкреатической метаплазии). Увеличение $\times 250$, окраска гематоксилином и эозином

Figure 11. Widespread pseudopyloric metaplasia (black arrows) of the mucous membrane of the gastric body with individual intestinal crypts (blue arrows) with the presence of Paneth cells (grey arrows) (foci of complete intestinal metaplasia) and areas with the presence of eosinophilic staining of the cytoplasm of the glandular epithelium, resembling pancreatic acinar cells (white arrows) (focus of pseudopancreatic metaplasia). Magnification $\times 250$, stained with hematoxylin and eosin

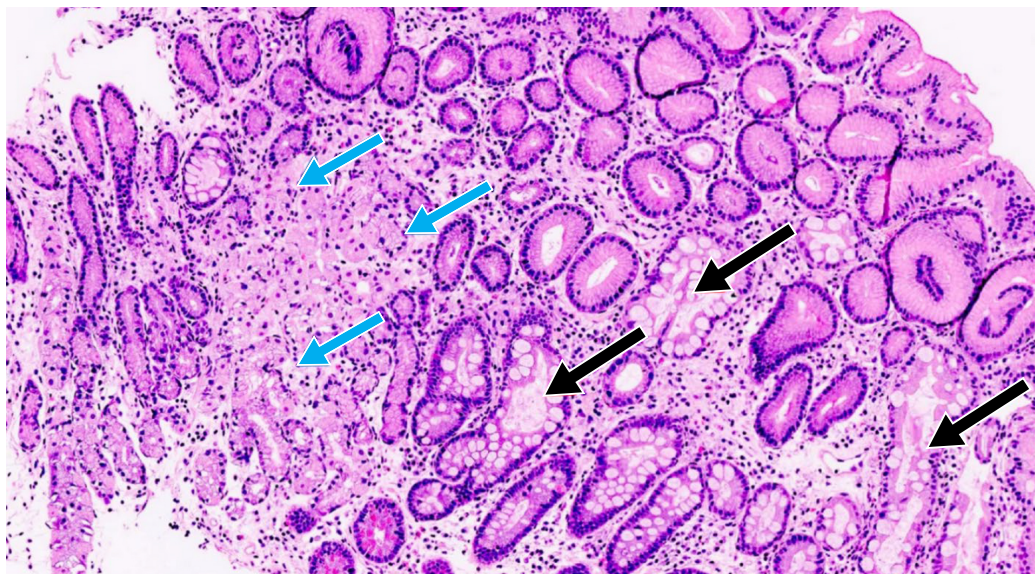


Рисунок 12. Сохранившийся участок главных желез тела желудка (голубые стрелки), на остальном протяжении — слизистая оболочка с очагами полной кишечной метаплазии (черные стрелки) и гиперплазией фовеолярного слоя. Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

Figure 12. The preserved section of the main glands of the body of the stomach (blue arrows), along the rest of the course — mucous membrane with foci of complete intestinal metaplasia (black arrows) and hyperplasia of the foveolar layer. Magnification $\times 200$, stained with hematoxylin and eosin

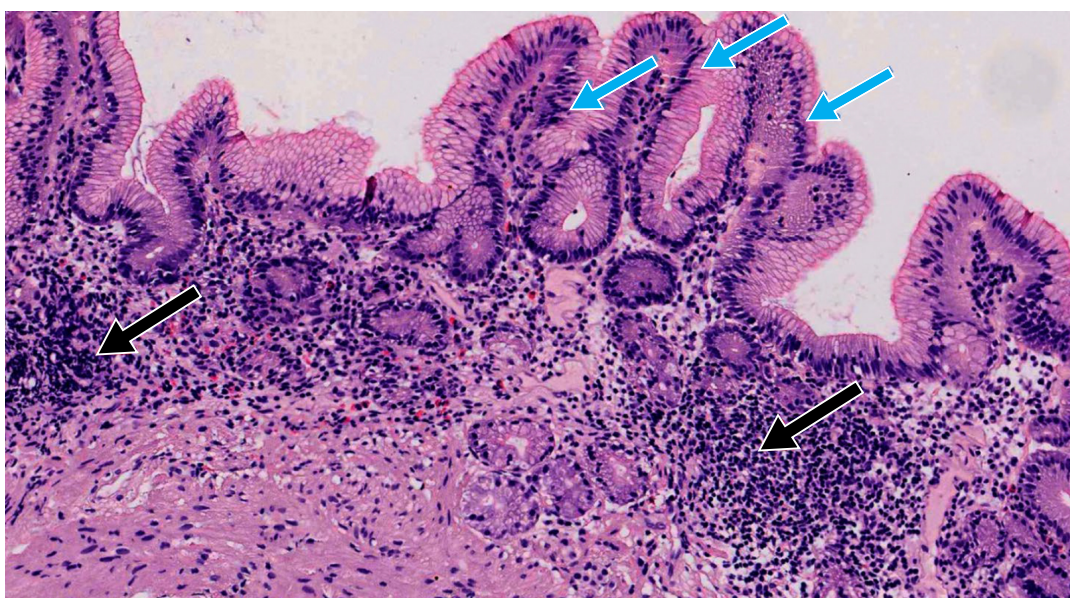


Рисунок 13. Участки гиперплазированного фовеолярного слоя (голубые стрелки) на фоне выраженной убыли желез и распространенной лимфоплазматической инфильтрации с формированием лимфоидных скоплений (черные стрелки). Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

Figure 13. Areas of hyperplastic foveolar layer (blue arrows) against the background of pronounced loss of glands and widespread lymphoplasmacytic infiltration with the formation of lymphoid accumulations (black arrows). Magnification $\times 200$, stained with hematoxylin and eosin

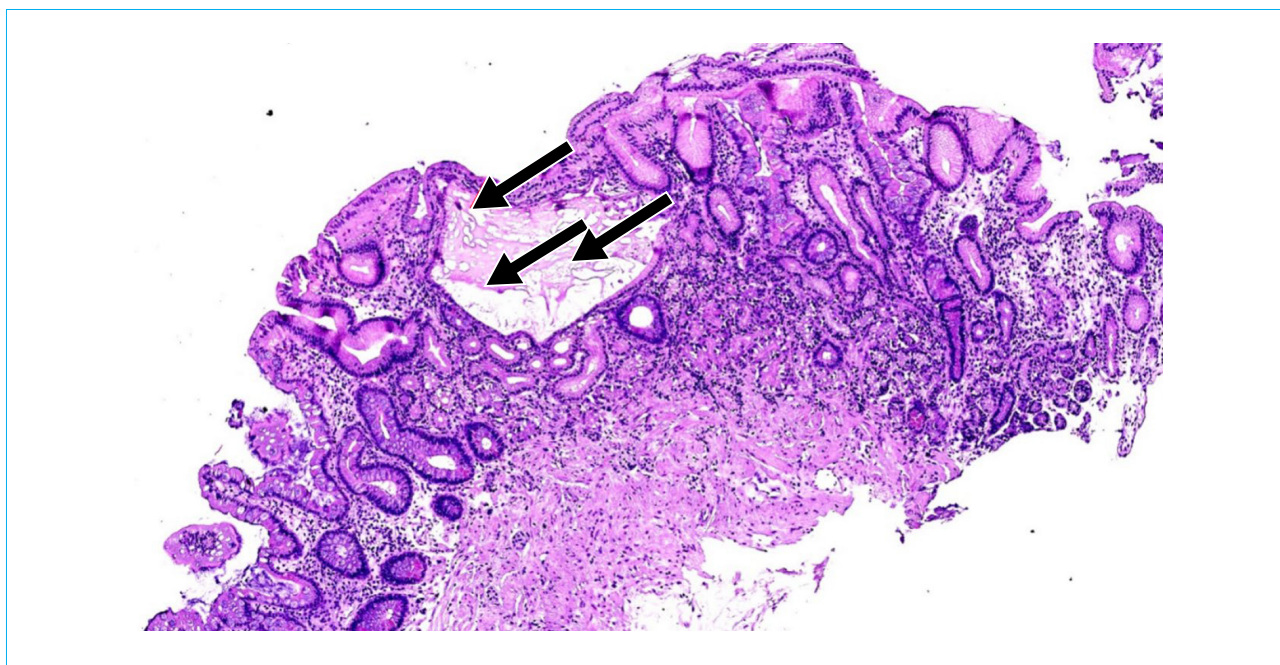


Рисунок 14. Хронический умеренно выраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с очаговой псевдопилорической и очаговой полной кишечной метаплазией, гиперплазией фовеолярного слоя и наличием крупной кисты в зоне ямок с эозинофильными массами в просвете (стрелки). Увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином

Figure 14. Chronic moderately severe inactive atrophic gastritis of the body of the stomach with focal pseudopyloric and focal complete intestinal metaplasia, hyperplasia of the foveolar layer and the presence of a large cyst in the pit area with eosinophilic masses in the lumen (arrows). Magnification $\times 100$, stained with hematoxylin and eosin

Покровно ямочный эпителий, выстилающий валики и ямки, высокий зрелый цилиндрический. Иногда ямки могут расширяться с формированием крупных кист, которые заполнены слизью в виде эозинофильных масс в просвете (рис. 14), что при эндоскопическом исследовании может соответствовать белесым глобулоподобным очагам.

Ранние морфологические признаки АИГ носят очаговый слабовыраженный характер и легко могут быть просмотрены при морфологическом исследовании биоптатов. При обнаружении антител к париетальным клеткам были описаны псевдогипертрофические изменения париетальных клеток и мелкие лимфоидные инфильтраты в слизистой оболочке тела желудка. При прогрессировании процесса могут отмечаться деструктивные процессы в эпителии главных желез с появлением апоптотических телец и признаками эмпириоплезии в результате иммунологической атаки активизированных Т-лимфоцитов [8].

Заключение

Эндоскопическими признаками АИГ служат изолированная атрофия слизистой оболочки тела желудка, наличие трудноотмываемой кремоподобной слизи, изменение слизистой оболочки по типу «сброшенной кожи», наличие белесых глобулоподобных очагов. Современные возможности эндоскопического

оборудования и знание эндоскопической семиотики АИГ позволяет провести сопоставление эндоскопических и гистологических признаков. Воспаление при АИГ ограничивается телом и дном желудка, не затрагивая антральный отдел, что отличает эту форму гастрита от других вариантов, приводящих к атрофии, например геликобактерному гастриту. Такая топография атрофического гастрита при гистологическом и эндоскопическом исследовании служит важнейшим признаком аутоиммунной природы воспаления, направленного на париетальные клетки желез желудка. Для гистологической картины АИГ характерны распространенная псевдопилорическая метаплазия, очаговая кишечная метаплазия, очаговая псевдопанкреатическая метаплазия, гиперплазия валиков слизистой оболочки тела желудка и их соотношение к железистому слою, приближающееся к таковому для антрального отдела. Фовеолярная гиперплазия эндоскопически может соответствовать псевдополипам. Внутрислизистые кисты служат морфологическим субстратом глобулоподобных очагов, гиперплазия энтерохромафиноподобных клеток — «гломулоподобных» повреждений. Раннее выявление и верификация АИГ являются принципиальными позициями для определения прогноза пациента и дальнейшего плана ведения. Именно ЭГДС с гистологическим исследованием определяют своевременный диагноз.

Литература / References

1. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784–9. DOI: 10.1056/NEJMoa001999
2. Spence A.D., Cardwell C.R., McMenamin U.C., Hicks B.M., Johnston B.T., Murray L.J., et al. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):157. DOI: 10.1186/s12876-017-0708-4
3. Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K.B. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219865. DOI: 10.1371/journal.pone.0219865
4. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л., Маев И.В., Дранкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lapina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional association for clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
5. Ивашкин В.Т., Ульянов А.И., Маев И.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Абдулхаков С.Р. и др. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):7–19. [Ivashkin V.T., Ulyanin A.I., Maev I.V., Kozlov R.S., Livzan M.A., Abdulkhakov S.R., et al. Modern approaches to *H. pylori* eradication therapy in adults (literature review and resolution of Experts Council). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):7–19. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19
6. Dilaghi E., Dottori L., Pivetta G., Dalla Bella M., Esposito G., Ligato I., et al. Incidence and predictors of gastric neoplastic lesions in corpus-restricted atrophic gastritis: A single-center cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(12):2157–65. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002327
7. Тертышный А.С., Пачуашвили Н.В., Нагорная Д.П., Лапина Т.Л., Лосик Е.А., Пономарев А.Б. и др. Клинико-морфологические особенности дисплазии и раннего рака желудка, возникшего на фоне аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):16–33. [Tertyshnyy A.S., Pachuashvili N.V., Nagornaya D.P., Lapina T.L., Losik E.A., Ponomarev A.B., et al. Clinical and morphological features of dysplasia and early gastric cancer in the patients with autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):16–33. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-16-33
8. Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.H., Genta R.M., et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8
9. Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S.C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: Epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211038771. DOI: 10.1177/17562848211038771
10. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):37–43. [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):37–43. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43
11. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(13–14):424–30. DOI: 10.1007/s10354-016-0515-5
12. Kriķe P., Shums Z., Polaka I., Kikuste I., Vanags A., Tolmanis I., et al. The diagnostic value of anti-parietal cell and intrinsic factor antibodies, pepsinogens, and gastrin-17 in corpus-restricted atrophic gastritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2784. DOI: 10.3390/diagnostics12112784
13. Negrini R., Savio A., Poiesi C., Appelmelk B.J., Buffoli F., Paterlini A., et al. Antigenic mimicry between Helicobacter pylori and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology*. 1996;111(3):655–65. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780570
14. Annibale B., Negrini R., Caruana P., Lahner E., Grossi C., Bordini C., et al. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2001;6(3):225–33. DOI: 10.1046/j.1083-4389.2001.00032.x
15. Лосик Е.А. Клинико-морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита: дисс. канд. мед. наук. М.: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 2018. [Losik E.A. Clinical and morphological characteristics of autoimmune gastritis: dissertation thesis of Cand. Sci. (Med). Moscow: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2018. (In Russ.)].
16. Sjöblom S.M., Sipponen P., Miettinen M., Karonen S.L., Irvinen H.J. Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anemia. *Endoscopy*. 1988;20(2):52–6. DOI: 10.1055/s-2007-1018130
17. Kriķe P., Appel M.S., Shums Z., Polaka I., Kojalo I., Rudzite D., et al. Autoimmune gastritis serological biomarkers in gastric cancer patients. *Eur J Cancer Prev*. 2024;33(1):29–36. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000826
18. Rugge M., Bricca L., Guzzinati S., Sacchi D., Pizzi M., Savarino E., et al. Autoimmune gastritis: Long-term natural history in naïve Helicobacter pylori-negative patients. *Gut*. 2023;72(1):30–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327827
19. Terao S., Suzuki S., Yaita H., Kurahara K., Shunto J., Furuta T., et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc*. 2020;32(3):364–72. DOI: 10.1111/den.13500
20. Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig Endosc*. 2022;34(4):700–13. DOI: 10.1111/den.14175
21. Kato M., Uedo N., Toth E., Shichijo S., Maekawa A., Kanesaka T., et al. Differences in image-enhanced endoscopic findings between Helicobacter pylori-associated and autoimmune gastritis. *Endosc Int Open*. 2021;9:E22–30. DOI: 10.1055/a-1287-9767
22. Kimura K., Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969;1(3):87–97. DOI: 10.1055/s-0028-1098086
23. Miwata T., Quach D.T., Hiyama T., Aoki R., Le H.M., Tran P.L., et al. Interobserver and intraobserver agreement for gastric mucosa atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:95. DOI: 10.1186/s12876-015-0327-x
24. Song J.H., Kim S.G., Jin E.H., Lim J.H., Yang S.Y. Risk factors for gastric tumorigenesis in underlying gastric mucosal atrophy. *Gut Liver*. 2017;11(5):612–9. DOI: 10.5009/gnl16488
25. Annibale B., Esposito G., Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(2):93–102. DOI: 10.1080/17474124.2020.1718491

26. Maruyama Y., Yoshii M., Kageoka M. Features of magnifying endoscopic findings in type A gastritis. *Stomach Intest.* 2018;53:1516–21.
27. Iwamuro M., Tanaka T., Kanzaki H., Kawano S., Kawahara Y., Okada H. Two cases of white globe appearance in autoimmune atrophic gastritis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018;2018:7091520. DOI: 10.1155/2018/7091520
28. Kuvaev R., Kashin S., Kraynova E. A new indicator for autoimmune gastritis by magnifying image enhanced endoscopy: “Glomus like” lesions of the gastric corpus. *Dig Endosc.* 2022;34(Suppl 1):52.
29. Hirata Y. Endoscopy opens the door to a new era of autoimmune gastritis research. *Dig Endosc.* 2020;32(3):323–5. DOI: 10.1111/den.13539
30. Kotera T., Oe K., Kushima R., Haruma K. Multiple pseu-dopolyps presenting as reddish nodules are a characteristic endoscopic finding in patients with early-stage autoimmune gastritis. *Intern Med.* 2020;59:2995–3000. DOI: 10.2169/internalmedicine.4637-20
31. Ayaki M., Aoki R., Mastunaga T., Manabe N., Fujita M., Kamada T., et al. Endoscopic and upper gastrointestinal barium X-ray radiography images of early-stage autoimmune gastritis: A report of two cases. *Intern Med.* 2021;60(11):1691–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.6328-20
32. Kishino M., Yao K., Hashimoto H., Nitta H., Kure R., Yamamoto A., et al. A case of early autoimmune gastritis with characteristic endoscopic findings. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(3):718–24. DOI: 10.1007/s12328-021-01351-4
33. Nishizawa T., Yoshida S., Watanabe H., Toyoshima A., Kataoka Y., Takahashi Y., et al. Clue of diagnosis for autoimmune gastritis. *Digestion.* 2021;102(6):903–10. DOI: 10.1159/000516624

Сведения об авторах

Кирюхин Андрей Павлович* — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: a.p.kiryukhin@gmail.com;
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;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

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>

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>

Information about the authors

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: a.p.kiryukhin@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 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;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

Маренич Наталья Сергеевна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».
Контактная информация: nataliamarenich@mail.ru;
119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-9776>

Лосик Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kollezion@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3528-7983>

Юрьева Елена Юрьевна — заведующая отделением гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: doctorlena97@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0131-3063>

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

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

Natalia S. Marenich — Endoscopist of the Endoscopy Department, Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department.
Contact information: nataliamarenich@mail.ru;
119049, Moscow, 4th Dobryninskiy lane, 1/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-9776>

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

Elena Yu. Yuryeva — Head of the Department of Gastroenterology, Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: doctorlena97@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0131-3063>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

Поступила: 09.04.2023 Принята: 09.09.2023 Опубликовано: 29.02.2024
Submitted: 09.04.2023 Accepted: 09.09.2023 Published: 29.02.2024



Autoimmune Gastritis: Focus on Endoscopic and Morphological Characteristics

Andrey P. Kiryukhin^{1*}, Alexander S. Tertychnyy¹, Pavel V. Pavlov¹,
Alexandr A. Fedorenko¹, Darina P. Nagornaya¹, Natalia S. Marenich²,
Ekaterina A. Losik¹, Elena Yu. Yuryeva¹, Tatiana L. Lapina¹

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

² Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department, Moscow, Russian Federation

Aim: to systematize the literature data on endoscopic semiotics and morphological changes in the gastric mucosa in autoimmune gastritis.

Key points. Autoimmune gastritis is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma and neuroendocrine tumours of the stomach. Clarification of diagnostic criteria for autoimmune gastritis is essential for gastroenterological practice. The diagnosis is based on the results of endoscopic and histological examination, and on data from laboratory tests. Isolated atrophy of the mucous membrane of the body of the stomach, the presence of difficult-to-wash creamy mucus, changes in the mucous membrane like "shed skin", and the presence of whitish globule-like foci are typical endoscopic signs of autoimmune gastritis. Widespread pseudopyloric metaplasia, focal intestinal and pseudopancreatic metaplasia, hyperplasia of the ridges of the mucous membrane of the body of the stomach and their relationship to the glandular layer as in the antrum allow during a morphological study considering clinical data to suspect and verify autoimmune gastritis.

Conclusion. During instrumental examination, knowledge of endoscopic symptoms and pathognomonic morphological changes is important for the timely diagnosis of autoimmune gastritis.

Keywords: autoimmune gastritis, endoscopy, biopsy, atrophy, *Helicobacter pylori*

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

For citation: Kiryukhin A.P., Tertychny A.S., Pavlov P.V., Fedorenko A.A., Nagornaya D.P., Marenich N.S., Losik E.A., Yuryeva E.Yu., Lapina T.L. Autoimmune Gastritis: Focus on Endoscopic and Morphological Characteristics. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):58–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69>

Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики

А.П. Кирюхин^{1*}, А.С. Тertychnyy¹, П.В. Павлов¹, А.А. Федоренко¹, Д.П. Нагорная¹, Н.С. Маренич²,
Е.А. Лосик¹, Е.Ю. Юрьева¹, Т.Л. Лапина¹

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

² ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

Цель: систематизировать литературные данные об эндоскопической семиотике и морфологических изменениях слизистой оболочки желудка при аутоиммунном гастрите.

Основные положения. Аутоиммунный гастрит ассоциирован с повышенным риском развития аденокарциномы и нейроэндокринных опухолей желудка. Уточнение диагностических критериев аутоиммунного гастрита имеет существенное значение для гастроэнтерологической практики. Установление диагноза основано на результатах эндоскопического и гистологического исследования, на данных лабораторных тестов. Изолированная атрофия слизистой оболочки тела желудка, наличие трудноотмываемой кремоподобной слизи, изменение слизистой оболочки по типу «сброшенной кожи», наличие белесых глобулоподобных очагов служат типичными эндоскопическими признаками аутоиммунного гастрита. Распространенная псевдопилорическая метаплазия, очаговая кишечная и псевдопанкреатическая метаплазия, гиперплазия валиков слизистой оболочки тела желудка и их соотношение к железистому слою как в антральном отделе позволяют при морфологическом исследовании с учетом клинических данных заподозрить и верифицировать аутоиммунный гастрит.

Закключение. При инструментальном обследовании знание эндоскопических симптомов и патогномоничных морфологических изменений является важным для своевременного диагноза аутоиммунного гастрита.

Ключевые слова: аутоиммунный гастрит, эндоскопия, биопсия, атрофия, *Helicobacter pylori*

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кирюхин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В., Федоренко А.А., Нагорная Д.П., Маренич Н.С., Лосик Е.А., Юрьева Е.Ю., Лапина Т.Л. Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):58–69. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69>

Atrophic gastritis is a precancerous condition, and its timely diagnosis is crucial for cancer prevention [1–3]. The frequency of *H. pylori*-associated gastritis is decreasing globally, which some researchers attribute to improved hygiene levels and positive outcomes of eradication therapy with antibacterial agents [4, 5]. Considering this trend, the study of autoimmune gastritis (AIG) as an independent significant cause of gastric mucosal atrophy becomes increasingly relevant [6, 7].

AIG is an organ-specific immune-mediated disease characterized by the destruction of gastric parietal cells, leading to the loss of intrinsic factor (Castle factor) and a reduction in gastric acid production. These changes result in iron and vitamin B₁₂ malabsorption [8, 9]. The detection of autoantibodies against H⁺, K⁺-ATPase and intrinsic factor, reduced serum pepsinogen I, and the ratio of pepsinogen I to pepsinogen II, along with increased gastrin-17, are crucial for AIG diagnosis [4, 9–12]. AIG often coexists with other autoimmune diseases such as autoimmune thyroiditis, less frequently with type 1 diabetes, Addison's disease, vitiligo, and chronic urticaria [9, 11].

The role of *H. pylori* infection in the initiation and progression of the autoimmune process in the stomach is still unclear [8]. For instance, there is speculation that *H. pylori*, through antigenic mimicry, may trigger autoimmune gastritis [13]. Antibodies to parietal cells can be detected in *H. pylori*-positive individuals without AIG [8]. According to one clinical study, up to 62 % of AIG patients had a positive *H. pylori* test result [14].

In a study by E.A. Losik, a high frequency of autoimmune gastritis was found in patients with autoimmune thyroiditis (51.9 %). It was noted that the prevalence of AIG increases with age (27.9 % in patients aged 20–39 years and 53.8 % in patients aged 70–79 years among those surveyed). The frequency of *H. pylori* infection in AIG patients did not differ from population rates, although individuals with pronounced atrophic changes in the gastric body encountered the infectious agent significantly less often [15]. Hematological abnormalities were identified in 25.4 % of patients with high titres of antibodies against parietal cells. Cases of anemia

(11.3 %) manifested as both macrocytic and microcytic types.

An increase in the average volume of red blood cells and a low level of vitamin B₁₂ were found in 16.9 % of patients, while a decrease in hemoglobin levels was observed in 25 % of cases [10].

Patients with AIG have an increased risk of developing gastric adenocarcinoma and type 1 neuroendocrine tumours of the stomach. During endoscopic observation of patients with pernicious anemia (from 0 to 20 years), the frequency of gastric adenocarcinoma was 3 %, and type 1 neuroendocrine tumours were 4 % [16]. In a cohort study involving 275 patients with atrophic gastritis of the gastric body observed for an average of 5 years (ranging from 1 to 17 years), the annual incidence of gastric cancer/high-grade dysplasia was 0.5 %, low-grade dysplasia — 0.6 %, and type 1 neuroendocrine tumour — 2.8 %. Age over 60 (risk ratio — 4.7), intestinal metaplasia in the absence of pseudopyloric metaplasia (risk ratio — 4.3), and pernicious anemia (risk ratio — 4.3) were associated with a high risk of gastric cancer/high-grade dysplasia and low-grade dysplasia [6]. The potential of AIG as a precancerous condition requires further investigation.

P. Kriş et al. did not find a higher prevalence of antibodies against parietal cells and intrinsic factor in patients diagnosed with gastric adenocarcinoma compared to the control group [17]. During long-term follow-up of AIG patients without a history of *H. pylori* infection, no increased risk of gastric cancer was observed compared to the control group, and the authors suggest that this risk may be associated with preceding or unrecognized ongoing *H. pylori* infection [18].

Endoscopic semiotics of autoimmune gastritis

Japanese researchers conducted a retrospective analysis of endoscopic signs of autoimmune gastritis (AIG) in 222 patients and identified key features of AIG, including: predominant localization of mucosal atrophy in the gastric body area (frequency — 96 %); clear visualization of submucosal vessels and flattening/disappearance of longitudinal folds; variable absence of intestinal metaplasia in the mucosa of the antral region [19–21].

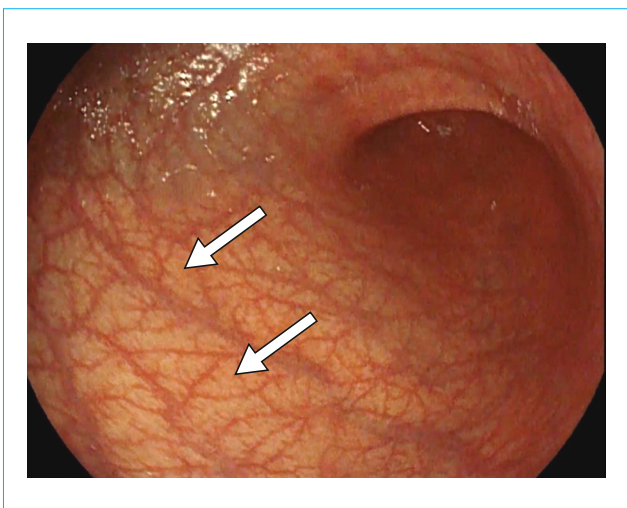


Figure 1. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: the mucous membrane of the gastric body is diffusely thinned with visible submucosal vessels of various sizes (arrows). (Hereinafter, endophotographies are presented from the archives of the Department of Diagnostic and Treatment Endoscopy of the University Clinical Hospital No. 2 of Sechenov University)

Рисунок 1. Эндофотография при видеоэзофагогастроуденоскопии в белом свете: слизистая оболочка тела желудка диффузно истончена, с видимыми подслизистыми сосудами различного калибра (стрелки). (Здесь и далее представлены эндофотографии из архива отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 Семеновского университета.)

Figure 1 and 2 show endoscopic images of a patient suffered from AIG with atrophy predominantly confined to the gastric body.

When evaluating the data from video esophagogastroduodenoscopy and identifying signs of gastric mucosal atrophy, its stage is determined based on the Kimura – Takemoto classification or the modified EGA (Endoscopic Grading of Atrophy) scale [22–24]. This classification and scale were recommended by the Kyoto Consensus for assessing the prevalence of mucosal atrophy in *H. pylori*-associated gastritis. However, in the case of AIG, considering the absence or minimal atrophic changes in the antral part of the stomach, the accuracy of these scales is limited, according to some researchers [25].

Additionally, five types of changes in the gastric body mucosa, characterized by the nature of visualized remnants of glandular epithelium during endoscopic examination, are described: flat-raised localized (frequency – 48.6 %); pseudopolypoid – raised islands of remaining non-thinned mucosa with pronounced atrophic phenomena at

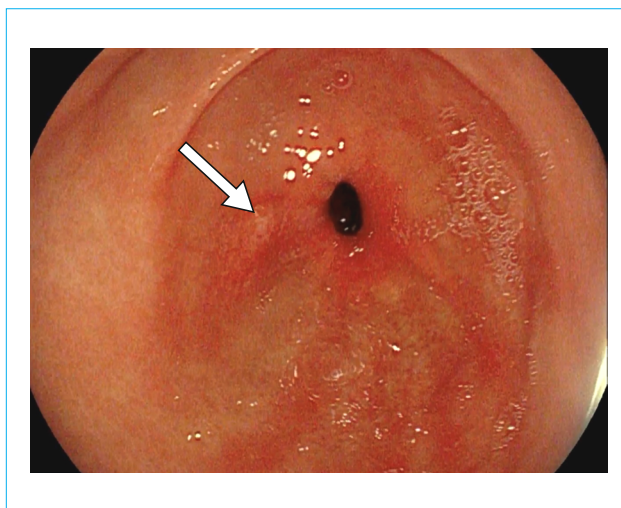


Figure 2. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light (the same patient as in Fig. 1): the mucous membrane of the antrum of the stomach with linear hyperemia, a single epithelizing defect of the mucous membrane under fibrin (arrow)

Рисунок 2. Эндофотография при видеоэзофагогастроуденоскопии в белом свете (тот же пациент, что и на рис. 1): слизистая оболочка антрального отдела желудка с линейной гиперемией, единичным эпителизирующимся дефектом слизистой оболочки под фибрином (стрелка)

their periphery (22.9 %); island-like (18.6 %); extensively focal (7.1 %); granular (2.9 %) [19, 20].

Figures 3 and 4 show endophotographs demonstrating foci of preserved mucous membrane against the background of atrophy in a patient with AIG.

The mucous membrane of the antral part of the stomach in AIG may be intact or show nonspecific changes such as focal hyperemia, raised erosions, and, in some patients, foci of circular wrinkling of the mucous membrane (in 22 % of AIG cases). Against the background of hypochlorhydria and bacterial contamination, the presence of viscous, difficult-to-wash cream-like mucus with a pale-yellow colour can be visualized (frequency – 32.4 %) [19, 20]. This feature is presented in Figure 5.

When evaluating the pit pattern of the mucous membrane in a narrow spectrum, the phenomenon of the disappearance of centrally located gland orifices with changes in the mucous membrane resembling “shed skin” (frequency – 59 %) is observed [20, 26]. An additional endoscopic marker for the presence of AIG may be the identification of white globule-like foci during routine video endoscopic examination (“white globe appearance”), described as white spherical structures with a diameter of up to 1 mm with microvessels above them, reflecting the location of these structures beneath the gastric epithelium

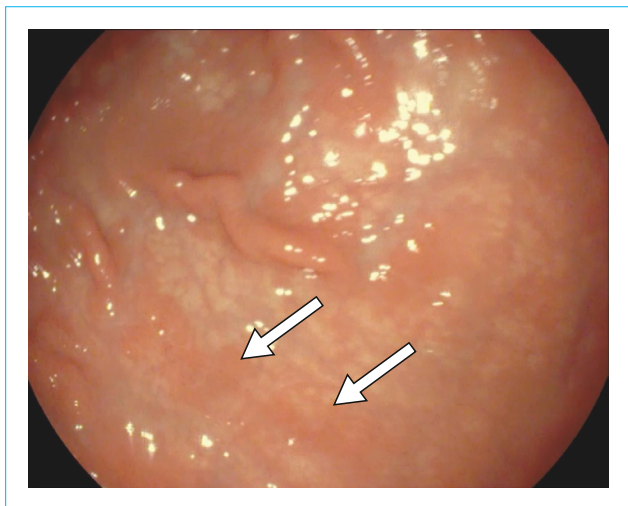


Figure 3. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: diffusely thinned mucous membrane of the body of the stomach is whitish in colour with islands of intact mucous membrane (arrows)

Рисунок 3. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: диффузно истонченная слизистая оболочка тела желудка белесого цвета с островками интактной слизистой оболочки (стрелки)

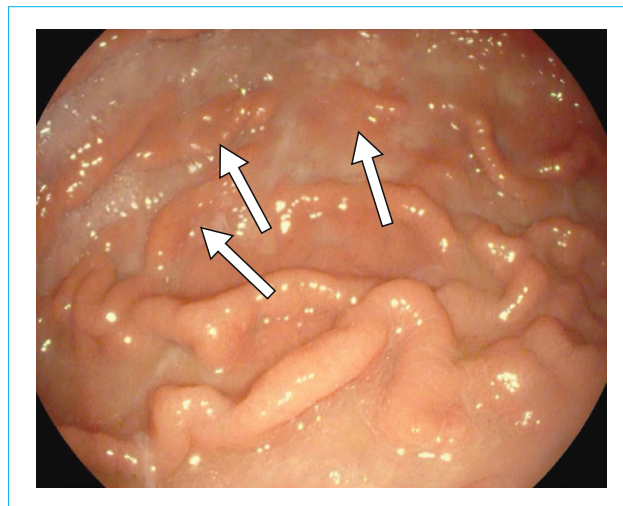


Figure 4. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: thinned mucous membrane of the body of the stomach is whitish in colour with raised islands of non-thinned mucous membrane of the longitudinal folds of the greater curvature of the body of the stomach (arrows)

Рисунок 4. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: истонченная слизистая оболочка тела желудка белесого цвета с приподнятыми островками неистонченной слизистой оболочки продольных складок большой кривизны тела желудка (стрелки)

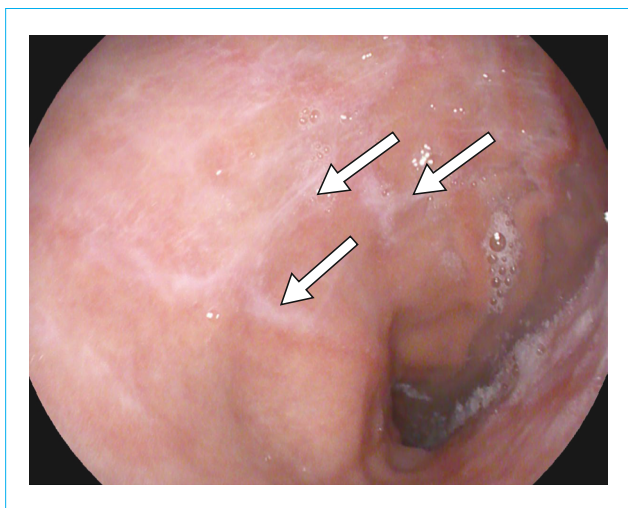


Figure 5. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: thinned mucous membrane of the body of the stomach with viscous, difficult-to-wash, creamy mucus of a whitish-yellow colour (arrows)

Рисунок 5. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: истонченная слизистая оболочка тела желудка с вязкой, трудноотмываемой кремоподобной слизью белесо-желтого цвета (стрелки)



Figure 6. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: thinned mucous membrane of the gastric body with a whitish globule-like lesion (arrow)

Рисунок 6. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: истонченная слизистая оболочка тела желудка с белесым глобулоподобным очагом (стрелка)

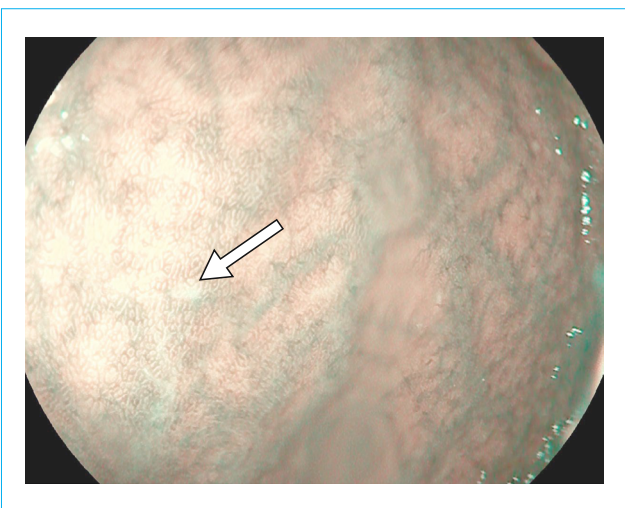


Figure 7. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in a narrow spectrum of illumination: thinned mucous membrane of the body of the stomach with a whitish globule-like lesion against the background of contouring vessels (arrow)

Рисунок 7. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в узком спектре освещения: истонченная слизистая оболочка тела желудка с белесым глобулоподобным очагом на фоне контурирующихся сосудов (стрелка)

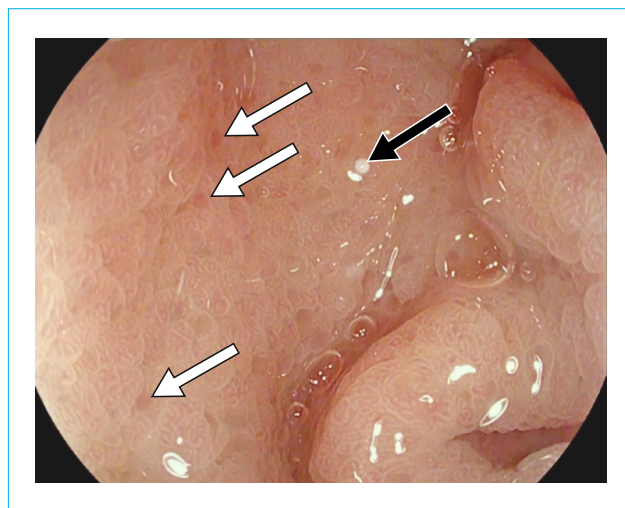


Figure 8. Endophotography during video esophagogastroduodenoscopy in white light: the mucous membrane of the body of the stomach with a whitish globule-like lesion (indicated by the black arrow) and multiple "glomus-like" neoplasms (indicated by the white arrows)

Рисунок 8. Эндофотография при видеоэзофагогастродуоденоскопии в белом свете: слизистая оболочка тела желудка с белесым глобулоподобным очагом (указана черной стрелкой) и множественными «глобус-подобными» новообразованиями (указаны белыми стрелками)

[27]. Figures 6 and 7 show endophotographs of patients with AIG with of white globule-like foci.

These formations are most commonly identified in malignant gastric lesions, but they can also be visualized in AIG, where they have an intermittent nature (may disappear within 12 months of observation) [27]. The appearance of these foci in AIG is explained by the obstruction of glandular ducts due to their destruction in the autoimmune process, leading to the formation of intramucosal cysts [27].

R. Kuvaev et al. described an additional feature of AIG during magnifying endoscopy, characterized by the presence of multiple round pale, but not white, "glomus-like" lesions (GLLs) on the mucous membrane of the gastric body, with branching capillaries on their summits (Fig. 8).

This phenomenon was observed in patients with AIG in 77 % of cases (sensitivity – 0.77; specificity – 1.00) and in 100 % of cases of AIG associated with neuroendocrine neoplasms. Morphological studies have shown that the basis of white "glomus-like" lesions lies in the hyperplasia of enterochromaffin-like cells against the background of atrophic changes [28].

Endoscopic semiotics of early manifestations of AIG has not been fully developed [29]. Literature describes individual cases of endoscopic semiotics of early AIG manifestations in the form of atrophic changes in the mucous membrane, predominantly

localized in the area of the lesser curvature of the gastric body, with the presence of reddish nodules resembling pseudopolyps, against the background of atrophic but unchanged mucous membrane along the greater curvature. In the absence of atrophic changes in the early form of AIG, edema and mosaic-like appearance of the mucous membrane of the vault and/or body of the stomach can be observed [30–32].

Patients who have undergone *H. pylori* eradication with formed atrophic changes in the mucous membrane of the antral section pose a particular challenge for the endoscopic diagnosis of AIG. In such situations, the most accurate decision is to perform a gastric mucosa biopsy according to the Sydney protocol and serological blood tests to detect antibodies to parietal cells and intrinsic factor [33].

Histological picture of autoimmune gastritis

For morphological verification of AIG during video esophagogastroduodenoscopy, biopsy of the gastric mucosa is performed according to the modified Sydney protocol, with evaluation according to the OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) scale: two fragments – from the antral section at a distance of 3 cm from the pylorus along the greater and lesser curvature; two fragments – from the body of the stomach in the middle of the greater curvature and at 4 cm proximal to the angle along the lesser curvature; one fragment – from the angle of the

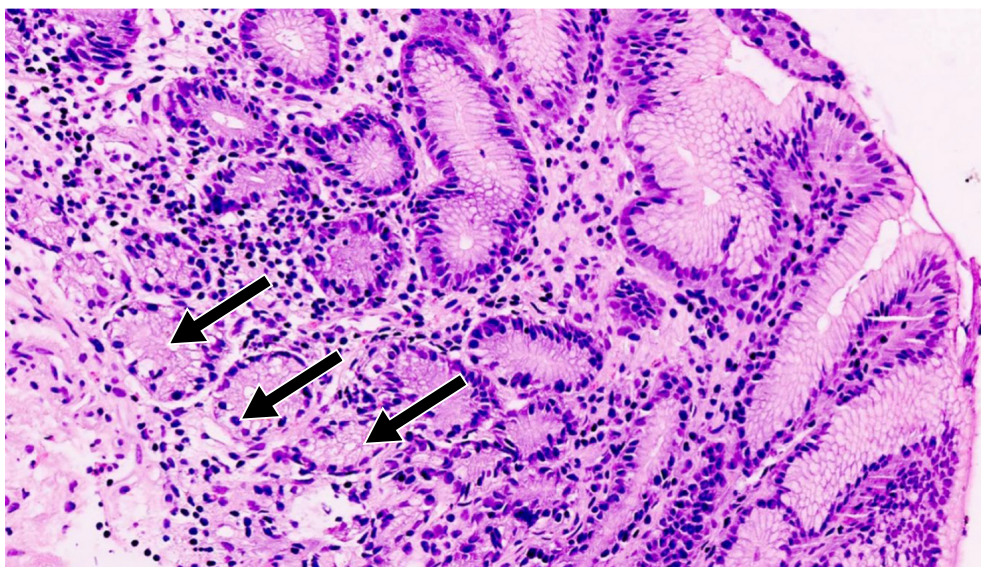


Figure 9. Chronic mild inactive atrophic gastritis of the body of the stomach with widespread pseudopyloric metaplasia (indicated by arrows) and hyperplasia of the foveolar layer. Magnification $\times 200$, stained with hematoxylin and eosin. (Microphotographs in this figure and below are from the archives of the Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology of Sechenov University)

Рисунок 9. Хронический слабовыраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с распространенной псевдопилорической метаплазией (указаны стрелками) и гиперплазией фовеолярного слоя. Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином. (Микрофотографии на этом рисунке и далее — из архива Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета)

stomach. This biopsy can be combined with material obtained from the antral section of the stomach [4].

In AIG, the inflammatory infiltration consists predominantly of mononuclear cells and is directed against the oxyntic glands with parietal cells. In the case of *H. pylori* infection, inflammatory infiltration is predominantly localized in the superficial layers of the mucous membrane, altering the architecture of the pits. In AIG, the structure of the pits can often remain intact or less damaged, but recognizable by its round or oval forms. Characteristic morphological changes in the mucous membrane in AIG include widespread pseudopyloric metaplasia, focal intestinal metaplasia, and focal pseudopancreatic metaplasia. Morphological examination of biopsies taken from the body of the stomach is practically indistinguishable from biopsies of the mucous membrane of the antral section of the stomach [7, 8]. The typical picture of chronic mild non-active atrophic gastritis of the gastric body with widespread pseudopyloric metaplasia and hyperplasia of the foveolar layer, characteristic of autoimmune gastritis, is presented in Figure 9.

The morphological characteristics of biopsies of the mucous membrane of the antral section (Fig. 10) and the body of the stomach indicate the presence of groups of mucous glands (pyloric in the antral section and pseudopyloric in the body of the stomach) and

a mild lymphoplasmacytic infiltrate. In the body of the stomach, there is hypertrophy of the rugae, and the ratio of rugae to the glandular layer is 2:1 (normal range — 1:3–4), approaching that of the antral section. This fact may be misinterpreted as a variant of normalcy and the absence of atrophy if the pathologist is not informed about the biopsy site or is unfamiliar with the morphological diagnostic features of autoimmune gastritis.

Other types of metaplasia (intestinal and pseudopancreatic) have a focal character and, in most cases, do not exceed 30 % of the biopsy area. Widespread pseudopyloric metaplasia is presented in Figure 11.

In some biopsy specimens, preserved areas of the main glands of the stomach body can be observed (Fig. 12), which, against the background of overall atrophy, may manifest as polypoid protrusions of the mucous membrane.

Polyps in the stomach body of patients with autoimmune gastritis (AIG) can also be formed by the hyperplastic foveolar layer (Fig. 13) and appear as elevated areas of rugal folds against the background of atrophic mucous membrane. They may be classified as hyperplastic polyps.

The surface pit epithelium, lining the rugae and pits, is tall and mature cylindrical. Occasionally, pits may expand, forming large cysts filled with

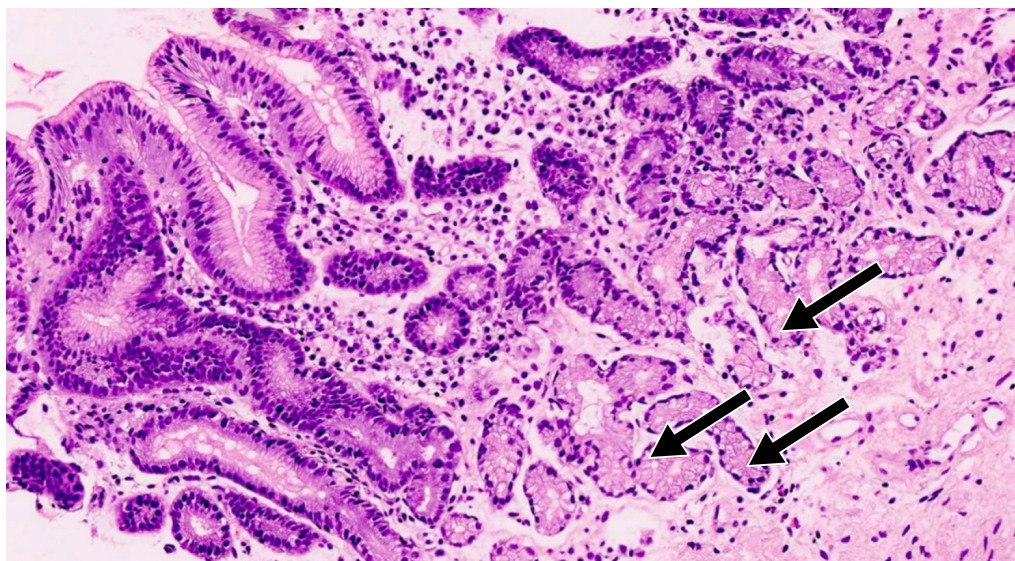


Figure 10. Chronic mild inactive superficial gastritis of the antrum of the stomach (mucous glands are indicated by arrows). Magnification $\times 200$, stained with hematoxylin and eosin

Рисунок 10. Хронический слабовыраженный неактивный поверхностный гастрит антрального отдела желудка (слизистые железы указаны стрелками). Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

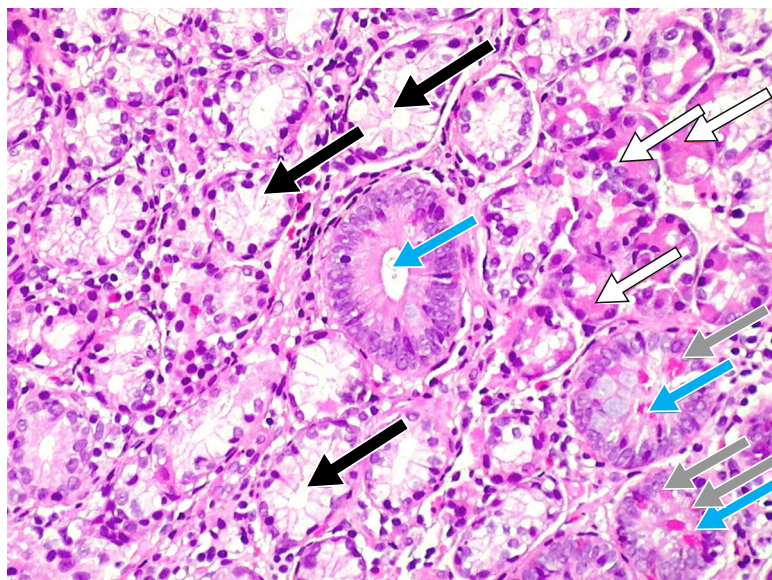


Figure 11. Widespread pseudopyloric metaplasia (black arrows) of the mucous membrane of the gastric body with individual intestinal crypts (blue arrows) with the presence of Paneth cells (grey arrows) (foci of complete intestinal metaplasia) and areas with the presence of eosinophilic staining of the cytoplasm of the glandular epithelium, resembling pancreatic acinar cells (white arrows) (focus of pseudopancreatic metaplasia). Magnification $\times 250$, stained with hematoxylin and eosin

Рисунок 11. Распространенная псевдопилорическая метаплазия (черные стрелки) слизистой оболочки тела желудка с отдельными кишечными криптами (голубые стрелки) с наличием клеток Панета (серые стрелки) (очаги полной кишечной метаплазии) и участками с наличием эозинофильного прокрашивания цитоплазмы эпителия желез, напоминающих ацинарные клетки поджелудочной железы (белые стрелки) (очаг псевдопанкреатической метаплазии). Увеличение $\times 250$, окраска гематоксилином и эозином

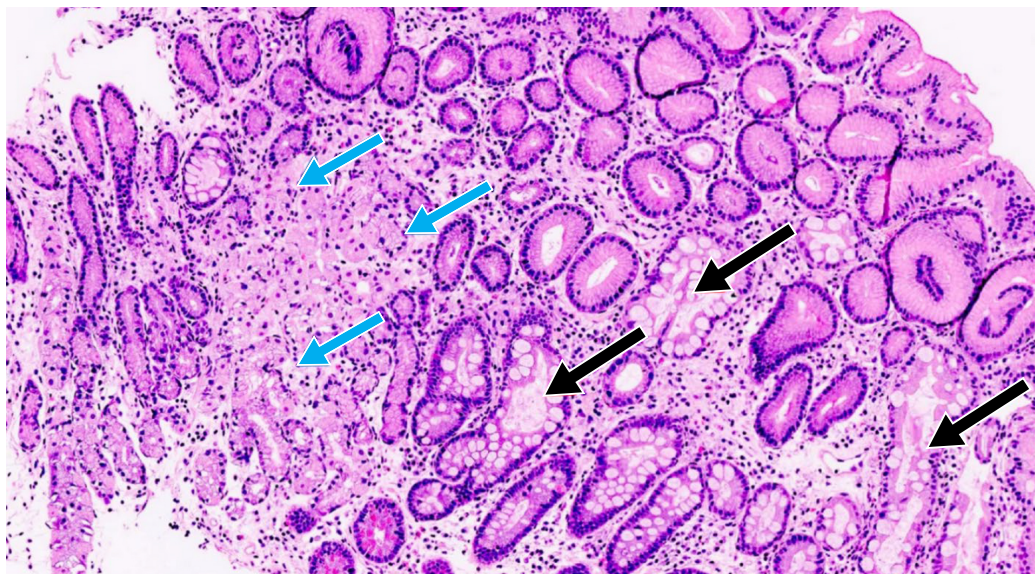


Figure 12. The preserved section of the main glands of the body of the stomach (blue arrows), along the rest of the course — mucous membrane with foci of complete intestinal metaplasia (black arrows) and hyperplasia of the foveolar layer. Magnification $\times 200$, stained with hematoxylin and eosin

Рисунок 12. Сохранившийся участок главных желез тела желудка (голубые стрелки), на остальном протяжении — слизистая оболочка с очагами полной кишечной метаплазии (черные стрелки) и гиперплазией фовеолярного слоя. Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

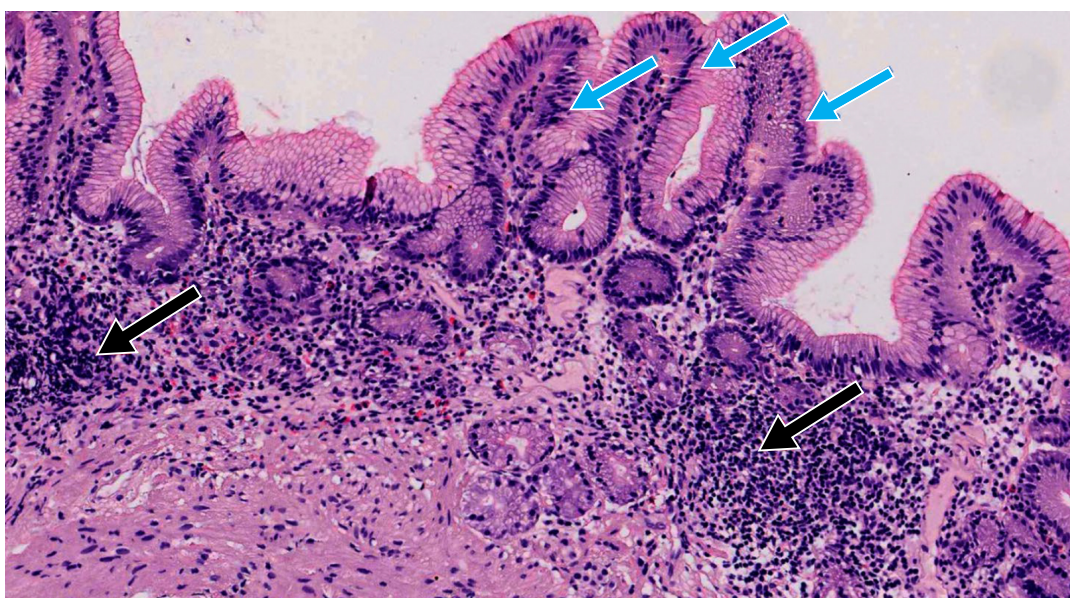


Figure 13. Areas of hyperplastic foveolar layer (blue arrows) against the background of pronounced loss of glands and widespread lymphoplasmacytic infiltration with the formation of lymphoid accumulations (black arrows). Magnification $\times 200$, stained with hematoxylin and eosin

Рисунок 13. Участки гиперплазированного фовеолярного слоя (голубые стрелки) на фоне выраженной убыли желез и распространенной лимфоплазматической инфильтрации с формированием лимфоидных скоплений (черные стрелки). Увеличение $\times 200$, окраска гематоксилином и эозином

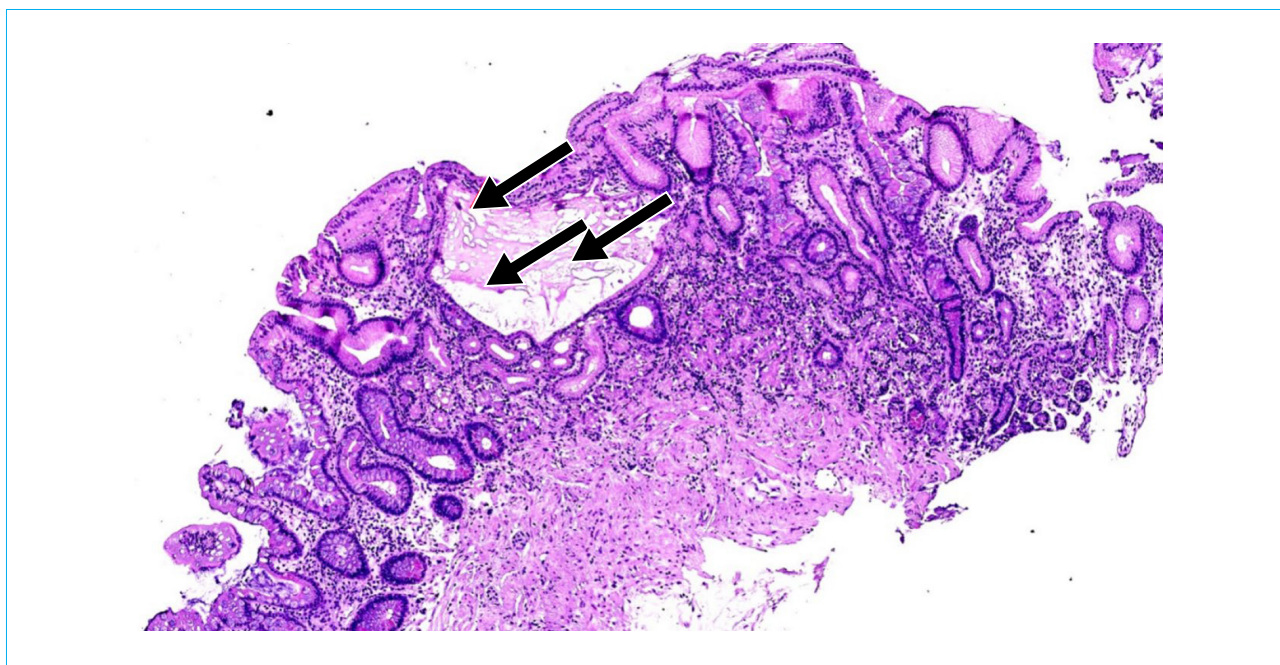


Figure 14. Chronic moderately severe inactive atrophic gastritis of the body of the stomach with focal pseudopyloric and focal complete intestinal metaplasia, hyperplasia of the foveal layer and the presence of a large cyst in the pit area with eosinophilic masses in the lumen (arrows). Magnification $\times 100$, stained with hematoxylin and eosin

Рисунок 14. Хронический умеренно выраженный неактивный атрофический гастрит тела желудка с очаговой псевдопилорической и очаговой полной кишечной метаплазией, гиперплазией фовеолярного слоя и наличием крупной кисты в зоне ямок с эозинофильными массами в просвете (стрелки). Увеличение $\times 100$, окраска гематоксилином и эозином

mucus in the form of eosinophilic masses in the lumen (Fig. 14).

Early morphological signs of AIG have a focal and mild nature, easily detectable in the morphological examination of biopsies. Pseudo-hypertrophic changes in parietal cells and small lymphoid infiltrates in the gastric body mucosa have been described upon detection of antibodies to parietal cells. With disease progression, destructive processes in the chief gland epithelium may occur, characterized by the presence of apoptotic bodies and features of emperipolesis, resulting from the immunological attack of activated T lymphocytes [8].

Conclusion

Endoscopic signs of AIG include isolated atrophy of the gastric body mucosa, the presence of viscous, difficult-to-remove cream-like mucus, changes in the mucosa resembling “shed skin”, and the presence of white globule-like lesions. Modern capabilities of endoscopic equipment and knowledge of the endoscopic AIG semiotics allow a matching

of endoscopic and histological signs. Inflammation in AIG is limited to the body and fundus of the stomach, without affecting the antrum, which distinguishes this form of gastritis from other options that lead to atrophy, for example, *H. pylori*-associated gastritis. This topography of atrophic gastritis during histological and endoscopic examination is the most important sign of the autoimmune nature of inflammation directed against the parietal cells of the oxyntic glands. Histologically, the characteristic features include widespread pseudopyloric metaplasia, focal intestinal metaplasia, focal pseudopancreatic metaplasia, hyperplasia of the rugae in the gastric body mucosa, and their ratio to the glandular layer, approaching that of the antral region. Foveal hyperplasia may endoscopically correspond to pseudopolyps. Intramucosal cysts serve as the morphological substrate of globule-like lesions, hyperplasia of enterochromaffin-like cells - “glomus-like” lesions. Early detection and verification of AIG are essential for determining patient prognosis and the subsequent management plan. It is EGD with histological examination that determines a timely diagnosis.

References / Литература

- Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S., Matsumura N., Yamaguchi S., Yamakido M., et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(11):784–9. DOI: 10.1056/NEJMoa001999
- Spence A.D., Cardwell C.R., McMenamin U.C., Hicks B.M., Johnston B.T., Murray L.J., et al. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):157. DOI: 10.1186/s12876-017-0708-4
- Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K.B. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219865. DOI: 10.1371/journal.pone.0219865
- Ивашкин В.Т., Липина Т.Л., Маев И.В., Драпкина О.М., Козлов Р.С., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека, Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии по диагностике и лечению *H. pylori* у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):72–93. [Ivashkin V.T., Lipina T.L., Maev I.V., Drapkina O.M., Kozlov R.S., Sheptulin A.A., et al. Clinical Practice Guidelines of Russian Gastroenterological Association, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Russian Society for the Prevention of Non-Communicable Diseases, Interregional association for clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy for *H. pylori* Diagnostics and Treatment in Adults. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):72–93. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-72-93
- Ивашкин В.Т., Ульянов А.И., Маев И.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Абдулхаков С.Р. и др. Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):7–19. [Ivashkin V.T., Ulyanin A.I., Maev I.V., Kozlov R.S., Livzan M.A., Abdulkhakov S.R., et al. Modern approaches to *H. pylori* eradication therapy in adults (literature review and resolution of Experts Council). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):7–19. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19
- Dilaghi E., Dottori L., Pivetta G., Dalla Bella M., Esposito G., Ligato I., et al. Incidence and predictors of gastric neoplastic lesions in corpus-restricted atrophic gastritis: A single-center cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(12):2157–65. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002327
- Тертышный А.С., Пачуашвили Н.В., Нагорная Д.П., Липина Т.Л., Лосик Е.А., Пономарев А.Б. и др. Клинико-морфологические особенности дисплазии и раннего рака желудка, возникшего на фоне аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(3):16–33. [Tertyshnyy A.S., Pachuashvili N.V., Nagornaya D.P., Lipina T.L., Losik E.A., Ponomarev A.B., et al. Clinical and morphological features of dysplasia and early gastric cancer in the patients with autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(3):16–33. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-3-16-33
- Lenti M.V., Rugge M., Lahner E., Miceli E., Toh B.H., Genta R.M., et al. Autoimmune gastritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):56. DOI: 10.1038/s41572-020-0187-8
- Rustgi S.D., Bijlani P., Shah S.C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: Epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021;14:17562848211038771. DOI: 10.1177/17562848211038771
- Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(1):37–43. [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(1):37–43. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43
- Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr*. 2016;166(13–14):424–30. DOI: 10.1007/s10354-016-0515-5
- Krike P., Shums Z., Poljaka I., Kikuste I., Vanags A., Tolmanis I., et al. The diagnostic value of anti-parietal cell and intrinsic factor antibodies, pepsinogens, and gastrin-17 in corpus-restricted atrophic gastritis. *Diagnostics (Basel)*. 2022;12(11):2784. DOI: 10.3390/diagnostics12112784
- Negrini R., Savio A., Poesi C., Appelmelk B.J., Bufoli F., Paterlini A., et al. Antigenic mimicry between Helicobacter pylori and gastric mucosa in the pathogenesis of body atrophic gastritis. *Gastroenterology*. 1996;111(3):655–65. DOI: 10.1053/gast.1996.v111.pm8780570
- Annibale B., Negrini R., Caruana P., Lahner E., Grossi C., Bordi C., et al. Two-thirds of atrophic body gastritis patients have evidence of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2001;6(3):225–33. DOI: 10.1046/j.1083-4389.2001.00032.x
- Лосик Е.А. Клинико-морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита: дисс. канд. мед. наук. М.: ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), 2018. [Losik E.A. Clinical and morphological characteristics of autoimmune gastritis: dissertation thesis of Cand. Sci. (Med). Moscow: I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 2018. (In Russ.)].
- Sjöblom S.M., Sipponen P., Miettinen M., Karonen S.L., Järvinen H.J. Gastroscopic screening for gastric carcinoids and carcinoma in pernicious anemia. *Endoscopy*. 1988;20(2):52–6. DOI: 10.1055/s-2007-1018130
- Krike P., Appel M.S., Shums Z., Poljaka I., Kojalo I., Rudzite D., et al. Autoimmune gastritis serological biomarkers in gastric cancer patients. *Eur J Cancer Prev*. 2024;33(1):29–36. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000826
- Rugge M., Bricca L., Guzzinati S., Sacchi D., Pizzi M., Savarino E., et al. Autoimmune gastritis: Long-term natural history in naïve Helicobacter pylori-negative patients. *Gut*. 2023;72(1):30–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327827
- Terao S., Suzuki S., Yaita H., Kurahara K., Shunto J., Furuta T., et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc*. 2020;32(3):364–72. DOI: 10.1111/den.13500
- Kamada T., Maruyama Y., Monobe Y., Haruma K. Endoscopic features and clinical importance of autoimmune gastritis. *Dig Endosc*. 2022;34(4):700–13. DOI: 10.1111/den.14175
- Kato M., Uedo N., Toth E., Shichijo S., Maekawa A., Kanesaka T., et al. Differences in image-enhanced endoscopic findings between Helicobacter pylori-associated and autoimmune gastritis. *Endosc Int Open*. 2021;9:E22–30. DOI: 10.1055/a-1287-9767
- Kimura K., Takemoto T. An endoscopic recognition of the atrophic border and its significance in chronic gastritis. *Endoscopy*. 1969;1(3):87–97. DOI: 10.1055/s-0028-1098086
- Miwata T., Quach D.T., Hiyama T., Aoki R., Le H.M., Tran P.L., et al. Interobserver and intraobserver agreement for gastric mucosa atrophy. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:95. DOI: 10.1186/s12876-015-0327-x
- Song J.H., Kim S.G., Jin E.H., Lim J.H., Yang S.Y. Risk factors for gastric tumorigenesis in underlying gastric mucosal atrophy. *Gut Liver*. 2017;11(5):612–9. DOI: 10.5009/gnl16488
- Annibale B., Esposito G., Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol*

- Hepatol.* 2020;14(2):93–102. DOI: 10.1080/17474124.2020.1718491
26. Maruyama Y., Yoshii M., Kageoka M. Features of magnifying endoscopic findings in type A gastritis. *Stomach Intest.* 2018;53:1516–21.
 27. Iwamuro M., Tanaka T., Kanzaki H., Kawano S., Kawahara Y., Okada H. Two cases of white globe appearance in autoimmune atrophic gastritis. *Case Rep Gastrointest Med.* 2018;2018:7091520. DOI: 10.1155/2018/7091520
 28. Kuvaev R., Kashin S., Kraynova E. A new indicator for autoimmune gastritis by magnifying image enhanced endoscopy: “Glomus like” lesions of the gastric corpus. *Dig Endosc.* 2022;34(Suppl 1):52.
 29. Hirata Y. Endoscopy opens the door to a new era of autoimmune gastritis research. *Dig Endosc.* 2020;32(3):323–5. DOI: 10.1111/den.13539
 30. Kotera T., Oe K., Kushima R., Haruma K. Multiple pseu-dopolyps presenting as reddish nodules are a characteristic endoscopic finding in patients with early-stage autoimmune gastritis. *Intern Med.* 2020;59:2995–3000. DOI: 10.2169/internalmedicine.4637-20
 31. Ayaki M., Aoki R., Mastunaga T., Manabe N., Fujita M., Kamada T., et al. Endoscopic and upper gastrointestinal barium X-ray radiography images of early-stage autoimmune gastritis: A report of two cases. *Intern Med.* 2021;60(11):1691–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.6328-20
 32. Kishino M., Yao K., Hashimoto H., Nitta H., Kure R., Yamamoto A., et al. A case of early autoimmune gastritis with characteristic endoscopic findings. *Clin J Gastroenterol.* 2021;14(3):718–24. DOI: 10.1007/s12328-021-01351-4
 33. Nishizawa T., Yoshida S., Watanabe H., Toyoshima A., Kataoka Y., Takahashi Y., et al. Clue of diagnosis for autoimmune gastritis. *Digestion.* 2021;102(6):903–10. DOI: 10.1159/000516624

Information about the authors

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: a.p.kiryukhin@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 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;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

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

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

Сведения об авторах

Кирюхин Андрей Павлович* — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: a.p.kiryukhin@gmail.com;
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;
119435, г. Москва, Абрикосовский пер., 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5635-6100>

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>

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>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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

Natalia S. Marenich — Endoscopist of the Endoscopy Department, Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Health Department.
Contact information: nataliamarenich@mail.ru;
119049, Moscow, 4th Dobryninskiy lane, 1/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-9776>

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

Elena Yu. Yuryeva — Head of the Department of Gastroenterology, Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology named after V.Kh. Vasilenko, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: doctorlena97@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0131-3063>

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: tatlapina@gmail.com;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-8725>

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

Маренич Наталья Сергеевна — врач-эндоскопист эндоскопического отделения ГБУЗ города Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы».
Контактная информация: nataliamarenich@mail.ru;
119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-9776>

Лосик Екатерина Александровна — кандидат медицинских наук, врач-кардиолог Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kollezion@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3528-7983>

Юрьева Елена Юрьевна — заведующая отделением гастроэнтерологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: doctorlena97@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0131-3063>

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

Submitted: 09.04.2023 Accepted: 09.09.2023 Published: 29.02.2024
Поступила: 09.04.2023 Принята: 09.09.2023 Опубликовано: 29.02.2024



Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии

А.А. Шептулин^{1*}, Ю.С. Работягова²

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

² Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Цель обзора. Оценить эффективность и безопасность применения нового прокинетики препарата акотиамида при лечении функциональной диспепсии.

Основные положения. Акотиамид является антагонистом ингибиторных мускариновых рецепторов 1-го и 2-го типа и обратимым ингибитором активности ацетилхолинэстеразы. У пациентов с функциональной диспепсией акотиамид нормализует аккомодацию фундального отдела желудка и ускоряет замедленное опорожнение желудка. Проведенные исследования подтвердили более высокую эффективность акотиамида по сравнению с плацебо в уменьшении выраженности таких симптомов функциональной диспепсии, как чувство переполнения и вздутия в подложечной области после еды, раннее насыщение. Преимуществом акотиамида по сравнению с другими прокинетики (в частности, метоклопрамидом и домперидоном) является высокая безопасность применения и отсутствие влияния на продолжительность интервала Q-T.

Заключение. Высокая эффективность и безопасность применения делает целесообразным использование акотиамида в лечении больных с функциональной диспепсией.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, лечение, акотиамид

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Для цитирования: Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75>

Modern Possibilities of Using Acotiamide in the Treatment of Functional Dyspepsia

Arkadiy A. Sheptulin^{1*}, Yulia S. Rabotyagova²

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

² Medical Institute named after G.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Aim: to evaluate the efficacy and safety of the new prokinetic drug acotiamide in the treatment of functional dyspepsia.

Key findings. Acotiamide is an antagonist of inhibitory muscarinic receptors of type 1 and 2 and a reversible inhibitor of acetylcholinesterase activity. In patients with functional dyspepsia acotiamide normalizes the accommodation of the fundal part of the stomach and accelerates delayed gastric emptying. The conducted studies have confirmed the higher efficacy of acotiamide compared to placebo in reducing the severity of such symptoms of functional dyspepsia as a feeling of epigastric postprandial fullness and bloating, early satiation. The advantage of acotiamide in comparison to other prokinetics (in particular, metoclopramide and domperidone) is the high safety of use and the absence of influence on the duration of the Q-T interval.

Conclusion. The high efficacy and safety of the application makes it advisable to use acotiamide in the treatment of patients with functional dyspepsia.

Keywords: functional dyspepsia, prokinetics, acotiamide

Conflict of interest: the publication was supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

For citation: Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Modern Possibilities of Using Acotiamide in the Treatment of Functional Dyspepsia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75>

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра под «функциональной диспепсией» (ФД) понимают комплекс симптомов (боль и ощущение жжения в эпигастрии, чувство переполнения и вздутия в подложечной области, раннее насыщение), которые отмечаются у больного в течение трех последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 месяцев) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями (такими как язвенная болезнь, хронический панкреатит и др.). В зависимости от того, какие симптомы ФД выступают на передний план в клинической картине заболевания, выделяют синдром боли в эпигастрии (СБЭ), когда ведущими жалобами оказываются боль и чувство жжения в подложечной области, и постпрандиальный дистресс-синдром (ППДС), при котором преобладают такие жалобы, как чувство переполнения и вздутия в эпигастрии и раннее насыщение. Оба варианта ФД могут сочетаться друг с другом, а также с отрыжкой и тошнотой [1].

Актуальность проблемы ФД определяется прежде всего тем, что она относится к числу наиболее часто встречающихся гастроэнтерологических заболеваний. Ее распространенность в США, Канаде и Великобритании составляет 8–12 % [1]. При этом на долю ППДС приходится 61 % случаев ФД, на долю СБЭ — 18 %, сочетание обоих вариантов встречается у 21 % пациентов [2]. У больных с ФД значительно снижается качество жизни. Они чаще берут больничный лист по сравнению с другими работниками, и государственное здравоохранение несет большие расходы на обследование и лечение таких пациентов [3].

Выбор лекарственных средств для лечения больных ФД определяется ее клиническим вариантом. Римские критерии IV пересмотра рекомендуют при СБЭ назначение антисекреторных препаратов: блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторов протонного насоса (ИПН), которые, по данным контролируемых исследований, оказываются на 10–15 % эффективнее по сравнению с плацебо. При ППДС применение антисекреторных лекарственных средств не приносит успехов. В таких случаях рекомендуются препараты, нормализующие моторику верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1]. В предлагаемом обзоре рассматриваются эффективность и безопасность применения нового прокинетического препарата акотиамида.

Фармакологические свойства и механизмы действия акотиамида

Акотиамид (акотиамида гидрохлорида тригидрат, или Z-338) полностью именуется «N-[2-бис(1-метилэтил)амино]-2-[(2-гидроксид-4,5-диметоксibenзоил)амино]тиазол-4-карбоксамид», является антагонистом ингибиторных мускариновых рецепторов 1-го и 2-го типа и имеет относительную молекулярную массу 450,6 г/моль [4].

Константа ингибирования (inhibition constant, K_i) акотиамида в отношении M_1 - и M_2 -мускариновых рецепторов человека составляет 27 и 31 мкмоль/л соответственно, что позволяет ему осуществлять свои фармакодинамические эффекты.

Кроме того, акотиамид оказывает также обратимое ингибирующее действие на активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Средняя ингибирующая концентрация (median inhibitory concentration, IC_{50}) акотиамида в отношении АХЭ человека составляет 3 мкмоль/л. Прокинетическое действие акотиамида полностью устраняется при предварительном введении атропина. В отличие от метоклопрамида, домперидона и мезаперида акотиамид не проявляет аффинности к D_2 -допаминовым и серотониновым рецепторам [5, 6].

В результате взаимодействия акотиамида с M_1 - и M_2 -мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами и ингибирования АХЭ у пациентов с ФД нормализуется аккомодация фундального отдела желудка и ускоряется его замедленное опорожнение [7–9]. Характерно, что при оценке эвакуаторной функции желудка с помощью ^{13}C -дыхательного теста с уксусной кислотой у здоровых добровольцев акотиамид в дозе 100 и 300 мг перед едой не влиял на эвакуацию у них жидкой пищи [10, 11].

Эффективность акотиамида в лечении пациентов с функциональной диспепсией

К. Matsueda et al. [12] провели в Японии многоцентровое исследование, включавшее в себя 892 пациента, из которых 450 больных получали в течение 4 недель акотиамид по 100 мг 3 раза в день, а 442 пациента — плацебо. Оценивалась общая эффективность лечения (overall treatment effect) и частота устранения симптомов, связанных с приемом пищи (ощущение переполнения в подложечной области после еды, вздутие в эпигастрии, раннее насыщение). При этом использовалась шкала Лайкерта, содержащая 7 вариантов динамики клинических симптомов по сравнению с исходным состоянием: «выраженное улучшение», «улучшение», «незначительное улучшение», «отсутствие изменений», «незначительное ухудшение», «ухудшение» и «выраженное ухудшение».

Общая эффективность лечения в этом исследовании была отмечена у 52,2 % больных, получавших акотиамид, и у 34,8 % больных, получавших плацебо ($p < 0,001$). Через 4 недели лечения исчезновение всех трех симптомов, связанных с приемом пищи, было отмечено у 15,3 % больных, получавших акотиамид, и у 9,0 % пациентов, получавших плацебо ($p = 0,004$). Чувство переполнения в подложечной области исчезло в группах больных, получавших акотиамид и плацебо, в 22,7 и 16,6 % случаев ($p = 0,026$) соответственно, вздутие в эпигастрии — в 34,5 и 28,5 % ($p = 0,084$), раннее насыщение — в 25,4 и 37,8 % случаев ($p < 0,001$). При этом в основной группе по сравнению с группой больных, принимавших плацебо, достоверно

улучшилось качество жизни пациентов. Частота побочных эффектов в основной и контрольной группах была одинаковой, при этом значимых побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы отмечено не было.

S. Shinozaki et al. [13] наблюдали 33 больных с СБЭ и 41 больного с ППДС, получавших в течение 3 месяцев акотиамида в дозе 100 мг 3 раза в день. Через 1 месяц лечения в группе больных с СБЭ улучшение отметили 63 % пациентов, а полное исчезновение жалоб — 42 %. Через 3 месяца лечения указанные показатели составили 69 и 39 % соответственно. В группе больных с ППДС выраженность жалоб уменьшилась через месяц у 56 % пациентов, через 3 месяца — у 78 % ($p = 0,021$). Полное исчезновение жалоб отмечалось через месяц у 17 % пациентов, через 3 месяца — у 46 % ($p = 0,004$). Эффективность лечения была ниже при тяжелом течении ФД ($p = 0,013$). Авторы сделали вывод, что акотиамида эффективен как при СБЭ, так и при ПДС.

S. Porika et al. [14] наблюдали в Индии 132 пациентов (85 мужчин и 47 женщин) с ФД, принимавших в течение 4 недель акотиамида в дозе 100 мг 3 раза в сутки. При этом в конце 2-й и 4-й недель с помощью шкалы Лайкерта оценивались общая эффективность лечения ППДС, СБЭ и сопутствующих симптомов (тошноты, рвоты, отрыжки), а также качество жизни. Эффективность акотиамида через 2 и 4 недели лечения составила у больных с ППДС 51,5 и 65,9 % соответственно, у пациентов с СБЭ — 31,8 и 41,7 %. Исчезновение тошноты, рвоты и отрыжки через 2 недели наблюдалось у 18,2, 17,4 и 16,7 % больных соответственно, через 4 недели — у 18,2, 17,4 и 18,2 % пациентов. У больных также достоверно улучшилось качество жизни. Побочные эффекты были выявлены лишь у 7 больных (5,3 %). При этом у 4 человек отмечалось головокружение, у 3 — головная боль, у 1 — тошнота.

K. Matsueda et al. [15] провели сравнительное исследование наиболее эффективной суточной дозы акотиамида в лечении ФД [15]. В течение 4 недель 115 больных ФД получали акотиамида в дозе 50 мг 3 раза в сутки, 108 пациентов — в дозе 100 мг 3 раза в сутки, 116 человек — в дозе 300 мг 3 раза в сутки, 112 больных получали плацебо. Общая эффективность лечения оценивалась с использованием шкалы Лайкерта.

Уменьшение выраженности симптомов ФД наблюдалось у 49,1 % пациентов, принимавших плацебо, у 48,7 % больных, принимавших акотиамида в суточной дозе 150 мг, у 58,3 % пациентов, получавших акотиамида в суточной дозе 300 мг, и у 56,9 % больных, принимавших акотиамида в суточной дозе 900 мг. У пациентов, принимавших акотиамида в дозе 100 мг 3 раза в день, частота устранения ощущения переполнения желудка после приема пищи была существенно выше, чем у пациентов, принимавших плацебо. Авторы

сделали вывод, что указанная доза препарата является при лечении ФД наиболее эффективной.

Проведенный метаанализ 6 работ показал, что вероятность уменьшения выраженности симптомов ФД (hazard ratio, HR) у пациентов, получавших акотиамида, по сравнению с больными, принимавшими плацебо, составила 1,29 ($p < 0,00001$). Акотиамида был эффективен у больных с ППДС (HR = 1,29; $p = 0,003$), но его влияние на СБЭ не отличалось от такового при применении плацебо (HR = 0,92; $p = 0,39$). Частота побочных эффектов не различалась в группах пациентов, получавших акотиамида и плацебо. Наиболее эффективной оказалась доза 100 мг 3 раза в день [16].

Изучался вопрос о частоте рецидивирования симптомов ФД после прекращения приема акотиамида. S. Shinozaki et al. [17] показали, что к концу года после прекращения лечения ремиссия заболевания сохранялась у 51 % больных. Было установлено, что предиктором рецидива является наличие у больных смешанного варианта ФД (сочетания СБЭ и ППДС). Возобновление приема акотиамида приводило к концу первого месяца к уменьшению выраженности клинических симптомов заболевания. В другом исследовании эти авторы наблюдали 79 пациентов с ФД (в среднем в течение 1,9 года) после успешного лечения акотиамидом. Рецидивы клинических симптомов заболевания наблюдались у 25 % больных. Чаще всего они отмечались при очень выраженной клинической картине ФД (отношение шансов (ОШ) составило 15,04; $p = 0,013$). Продолжение приема акотиамида в течение года достоверно уменьшало частоту рецидивов (ОШ = 0,16; $p = 0,004$) [18].

Как известно, ФД часто сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), что обуславливается увеличением частоты спонтанного расслабления нижнего пищеводного сфинктера при нарушении аккомодации фундального отдела желудка [3]. K. Muta et al. [19] наблюдали 29 пациентов с ФД, у которых одновременно имелись клинические симптомы, связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом. В течение 2 недель больные принимали акотиамида в дозе 100 мг 3 раза в сутки. На фоне лечения у пациентов уменьшилась выраженность клинических симптомов, связанных как с ФД, так и с ГЭРБ. Y. Funaki et al. [20] провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 16 пациентов с ФД, у которых дополнительно отмечалась изжога, обусловленная неэрозивной формой ГЭРБ и отличавшаяся резистентностью к применению ИПН. Добавление акотиамида привело не только к уменьшению чувства переполнения в эпигастральной области после еды, но и к снижению выраженности изжоги.

Ряд исследований был посвящен оценке эффективности комбинированного применения акотиамида и антисекреторных препаратов (ИПН, блокаторов H_2 -рецепторов гистамина). Так, было показано, что комбинированное применение

акотиамида (в дозе 300 мг в сутки) и рабепразола (в суточной дозе 10 мг) достоверно уменьшало выраженность жалоб как у больных с СБЭ, так и у пациентов с ППДС [21]. S. Mayanagi et al. [22] применяли акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день у больных ФД, у которых монотерапия эзомепразолом в дозе 20 мг в день была недостаточно эффективной. Через 2 недели комбинированной терапии у 78 % пациентов отмечалось уменьшение выраженности как симптомов СБЭ, так и симптомов ППДС.

T. Takeuchi et al. [23] провели исследование, в которое были включены больные с сочетанием ФД и ГЭРБ, у которых монотерапия рабепразолом, проводившаяся в течение 8 недель, оказалась недостаточно эффективной. Больные были разделены на две группы: пациентам 1-й группы к лечению был добавлен акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в день, у больных 2-й группы была удвоена доза рабепразола. Уменьшение выраженности таких симптомов, как изжога, боль в эпигастрии и чувство переполнения в подложечной области более чем на 50 % было отмечено в 1-й группе у 40,8 % больных, во 2-й группе — у 46,9 % пациентов (различия недостоверны). Авторы сделали вывод, что в случае резистентности больных с сочетанием ФД и ГЭРБ к рабепразолу комбинация акотиамида и рабепразола может быть альтернативой удвоению дозы ИПН.

M. Nojo et al. [24] провели рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности применения у 50 больных ФД (по 25 человек в каждой группе) в течение 28 дней комбинации акотиамида (по 100 мг 3 раза в день) и фамотидина (по 10 мг 2 раза в день), а также комбинации акотиамида и плацебо. При оценке общей эффективности лечения существенных различий между группами выявлено не было, однако число пациентов с СБЭ, у которых показатели по шкале выраженности боли уменьшились более чем на 50 % по сравнению с исходными, в группе больных, получавших акотиамид и фамотидин, оказалось выше, чем в группе пациентов, получавших плацебо.

Сравнительная эффективность и безопасность применения акотиамида и других прокинетики

В ряде работ сопоставлялась эффективность акотиамида и других прокинетики. Так, S. Sinha et al. [25] провели сравнительное исследование, включавшее 220 больных с ППДС, принимавших в течение 4 недель либо акотиамид в дозе 100 мг 3 раза в сутки, либо прокинетики мотилак в дозе 5 мг 3 раза в сутки. Общая эффективность лечения при анализе с позиций терапевтических намерений (intention to treat, ITT) составила для акотиамида 95,15 %, для мотилака — 89,81 %, при анализе «по протоколу» (per protocol) — 98 и 93,3 % соответственно. Оба препарата хорошо переносились. Авторы сделали вывод об одинаковой эффективности обоих препаратов.

Y.J. Yang et al. [26] провели метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований, включавших в общей сложности 4473 пациента с ФД. При оценке результатов рассчитывалось отношение шансов (ОШ). Так, эффективность акотиамида и итоприда оказалась одинаковой (ОШ = 1,1). Эффективность акотиамида при сравнении с домперидоном (ОШ = 1,51), тримебутином (ОШ = 2,32) и метоклопрамидом (ОШ = 3,07) была более низкой.

В то же время достаточно остро стоит вопрос о безопасности применения прокинетики (прежде всего метоклопрамида и домперидона). Наиболее частыми побочными эффектами метоклопрамида, являющегося агонистом серотониновых рецепторов 4-го типа, а также антагонистом центральных и периферических дофаминовых рецепторов 2-го типа, служат экстрапирамидные нарушения, нежелательные эффекты со стороны центральной нервной системы, гиперпролактинемия.

При назначении антагониста периферических дофаминовых рецепторов 2-го типа домперидона указанные побочные эффекты встречаются реже и выражены в значительно меньшей степени. В свою очередь, домперидон оказался способным блокировать калиевые каналы hERG (IKr) проводящей системы сердца, удлинять фазу реполяризации желудочков и увеличивать продолжительность интервала Q-T с возможностью развития серьезных нарушений ритма. Данное осложнение характерно также для агонистов серотониновых рецепторов (цизаприд, мотилак, пруклоприд) [27].

В отличие от упомянутых препаратов акотиамида не действует на дофаминовые рецепторы 2-го типа и не влияет на продолжительность интервала Q-T [5]. Было показано, что частота таких побочных эффектов, как повышение уровня пролактина, аланинаминотрансферазы и билирубина в крови у больных ФД, получавших акотиамид и плацебо, не различалась [28]. Высокий профиль безопасности применения акотиамида при ФД был отмечен и другими авторами [7].

Поскольку у больных ФД нередко выявляется сопутствующая инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), представляла интерес возможность влияния терапии акотиамидом на результаты тестирования на наличие данной инфекции. Было установлено, что применение акотиамида в дозе 100 мг 3 раза в сутки не влияло на показатели ¹³C-уреазного дыхательного теста на *H. pylori* [29].

С учетом эффективности и безопасности акотиамида рекомендации Японского и Британского обществ гастроэнтерологов рассматривают его в качестве препарата первой очереди для лечения ФД [30, 31]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ФД также содержат информацию о данном препарате [32]. Предполагаемая регистрация акотиамида в России сделает возможным его применение и в нашей стране.

Литература / References

1. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Aziz A., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: A cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–62. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis B.A. Functional dyspepsia. Moscow: MEDpress-inform, 2017. (In Russ.)]
4. Doi Y., Murasaki O., Kaibara M., Uezono Y., Hayashi H., Yano K., et al. Characterization of functional effects of Z-338, a novel gastroprokinetic agent, on the muscarinic M1, M2, and M3 receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *Eur J Pharmacol*. 2004;505(1–3):31–5. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.10.003
5. Matsunaga Y., Tanaka T., Yoshinaga K., Ueki S., Hori Y., Eta R., et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: Comparison with cisapride, itopride, and mosapride. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336(3):791–800. DOI: 10.1124/jpet.110.174847
6. Vandenberghe A., Schol J., Van den Houte K., Masuy I., Carbone F., Tack J. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):365–76. DOI: 10.1080/14656566.2019.1707805
7. Sun Y., Song G., McCallum R.W. Evaluation of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(8):1161–8. DOI: 10.1517/17425255.2014.920320
8. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N., Imamura H., Kamada T., Shiotani A., et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: Randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):540–5. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x
9. Nakamura K., Tomita T., Tadayuki O., Asano H., Yamasaki T., Okugawa T., et al. A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):602–10. DOI: 10.1007/s00535-016-1260-7
10. Kaai M., Inamori M., Matsuura M., Iwata Y., Iida H., Fujita K., et al. Early effects of acotiamide or mosapride intake on gastric emptying: A randomized 3-way crossover study using the ¹³C breath test. *J Clin Biochem Nutr*. 2021;68(3):264–7. DOI: 10.3164/jcbs.20-162
11. Zai H., Matsueda K., Kusano M., Urita Y., Saito Y., Kato H. Effect of acotiamide on gastric emptying in healthy adult humans. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(12):1215–21. DOI: 10.1111/eci.12367
12. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Saito Y., Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301454
13. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Kawarai Lefor A., Yamamoto H. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest*. 2016;63(3–4):230–5. DOI: 10.2152/jmi.63.230
14. Porika S., Veligand K.C., Muni S.K., Acharya S., Mehta S.C., Sharma A.D. Real-world, non-interventional, observational study to evaluate effectiveness and tolerability of acotiamide hydrochloride hydrate in treatment of functional dyspepsia. *Adv Ther*. 2018;35(11):1884–93. DOI: 10.1007/s12325-018-0814-x
15. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Aoki H., Saito Y., Kato H. Clinical trial: Dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia – 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(6):618–e173. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x
16. Xiao G., Xie X., Fan J., Deng J., Tan S., Zhu Y., et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:541950. DOI: 10.1155/2014/541950
17. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Kobayashi Y., Miura Y., et al. Timing and predictors of recurrence of dyspepsia symptoms after cessation of acotiamide therapy for functional dyspepsia: A long-term observational study. *Digestion*. 2020;101(4):382–90. DOI: 10.1159/000500134
18. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Miura Y., Kawarai Lefor A., et al. Adherence to an acotiamide therapeutic regimen improves long-term outcomes in patients with functional dyspepsia. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(4):345–50. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.ski
19. Muta K., Ihara E., Fukaura K., Tsuchida O., Ochi-ai T., Nakamura K. Effects of acotiamide on the esophageal motility function in patients with esophageal motility disorders: A pilot study. *Digestion*. 2016;94(1):9–16. DOI: 10.1159/000447010
20. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749
21. Yamawaki H., Futagami S., Kawagoe T., Maruki Y., Hashimoto S., Nagoya H., et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037–47. DOI: 10.1111/nmo.12805
22. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(3):237–40. DOI: 10.1620/tjem.234.237
23. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y., et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970
24. Hojo M., Nagahara A., Asaoka D., Takeda T., Izumi K., Matsumoto K., et al. A randomized, double-blind, pilot study of the effect of famotidine on acotiamide treatment for functional dyspepsia. *Digestion*. 2017;96(1):5–12. DOI: 10.1159/000477345
25. Sinha S., Chary S., Thakur P., Talluri L., Reddy M., Mohan J.M., et al. Efficacy and safety of acotiamide versus mosapride in patients with functional dyspepsia associated with meal-induced postprandial distress syndrome: A phase III randomized clinical trial. *Cureus*. 2021;13(9):e18109. DOI: 10.7759/cureus.18109
26. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):83. DOI: 10.1186/s12876-017-0639-0
27. Giudicessi J.R., Ackerman M.J., Camilleri M. Cardiovascular safety of prokinetic agents: A focus on drug-induced arrhythmias. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(6):e13302. DOI: 10.1111/nmo.13302

28. Shrestha D.B., Budhathoki P., Subedi P., Rhadka M., Rarki P., Sedhai Y.R., et al. Acotiamide and functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(12):e20532. DOI: 10.7759/cureus.20532
29. Mizukami K., Katsuta M., Okamoto K., Fukuda K., Oga-
wa R., Kawahara Y., et al. Influence of acotiamide on
13C-urea breath test for *Helicobacter pylori* diagnosis. *J Clin
Biochem Nutr*. 2020;67(3):332–7. DOI: 10.3164/jc-
bn.20-17
30. Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshi-
ma T., Kasugai K., et al. Evidence-based clinical practice
guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*.
2022;57(2):47–61. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7
31. Black C.J., Paine P.A., Agrawal A., Aziz I., Eugenico-
s M.P., Houghton L.A., et al. British Society of Gas-
troenterology guidelines on the management of functional
dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697–723. DOI: 10.1136/gut-
jnl-2022-327737
32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Ла-
пина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др.
Клинические рекомендации Российской гастроэнте-
рологической ассоциации по диагностике и лечению
функциональной диспепсии. *Российский журнал га-
строэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.
2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shep-
tulin A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartaven-
ko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional
dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian Gastroen-
terological Association. *Russian Journal of Gastroen-
terology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61.
(In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицин-
ских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних
болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института кли-
нической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный университет им.
И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Работягова Юлия Сергеевна — кандидат медицинских
наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кар-
диологии и общей врачебной практики (семейной меди-
цины), Медицинский институт им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского».
Контактная информация: yliyarabotyagova@gmail.com;
295006, г. Симферополь, бульв. Ленина, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor
at the Department of Internal Diseases Propedeutics,
Gastroenterology and Hepatology, N.V. 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>

Yulia S. Rabotyagova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant
at the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology
and General Medical Practice (Family Medicine), Medical
Institute named after G.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky
Crimean Federal University.
Contact information: yliyarabotyagova@gmail.com;
295006, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Поступила: 17.05.2023 Принята: 24.07.2023 Опубликовано: 29.02.2024
Submitted: 17.05.2023 Accepted: 24.07.2023 Published: 29.02.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



Modern Possibilities of Using Acotiamide in the Treatment of Functional Dyspepsia

Arkadiy A. Sheptulin^{1*}, Yulia S. Rabotyagova²

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

² Medical Institute named after G.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

Aim: to evaluate the efficacy and safety of the new prokinetic drug acotiamide in the treatment of functional dyspepsia.

Key findings. Acotiamide is an antagonist of inhibitory muscarinic receptors of type 1 and 2 and a reversible inhibitor of acetylcholinesterase activity. In patients with functional dyspepsia acotiamide normalizes the accommodation of the fundal part of the stomach and accelerates delayed gastric emptying. The conducted studies have confirmed the higher efficacy of acotiamide compared to placebo in reducing the severity of such symptoms of functional dyspepsia as a feeling of epigastric postprandial fullness and bloating, early satiation. The advantage of acotiamide in comparison to other prokinetics (in particular, metoclopramide and domperidone) is the high safety of use and the absence of influence on the duration of the Q-T interval.

Conclusion. The high efficacy and safety of the application makes it advisable to use acotiamide in the treatment of patients with functional dyspepsia.

Keywords: functional dyspepsia, prokinetics, acotiamide

Conflict of interest: the publication was supported by Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

For citation: Sheptulin A.A., Rabotyagova Yu.S. Modern Possibilities of Using Acotiamide in the Treatment of Functional Dyspepsia. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75>

Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии

А.А. Шептулин^{1*}, Ю.С. Работягова²

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

² Медицинский институт им. С.И. Георгиевского ФГАУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Российская Федерация

Цель обзора. Оценить эффективность и безопасность применения нового прокинетиического препарата акотиамида при лечении функциональной диспепсии.

Основные положения. Акотиамида является антагонистом ингибиторных мускариновых рецепторов 1-го и 2-го типа и обратимым ингибитором активности ацетилхолинэстеразы. У пациентов с функциональной диспепсией акотиамида нормализует аккомодацию фундального отдела желудка и ускоряет замедленное опорожнение желудка. Проведенные исследования подтвердили более высокую эффективность акотиамида по сравнению с плацебо в уменьшении выраженности таких симптомов функциональной диспепсии, как чувство переполнения и вздутия в подложечной области после еды, раннее насыщение. Преимуществом акотиамида по сравнению с другими прокинетиками (в частности, метоклопрамидом и домперидоном) является высокая безопасность применения и отсутствие влияния на продолжительность интервала Q-T.

Заключение. Высокая эффективность и безопасность применения делает целесообразным использование акотиамида в лечении больных с функциональной диспепсией.

Ключевые слова: функциональная диспепсия, лечение, акотиамида

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке Dr. Reddy's Laboratories Ltd.

Для цитирования: Шептулин А.А., Работягова Ю.С. Современные возможности применения акотиамида в лечении функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):70–75. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-70-75>

Based on the revised Rome IV criteria, functional dyspepsia (FD) is understood as a set of symptoms (epigastric pain and burning, postprandial fullness and bloating, early satiety) that have been observed in a patient for the last 3 months (with their total duration of at least 6 months) and which cannot be accounted for by organic disorders (such as peptic ulcer, chronic pancreatitis, etc.). Depending on FD symptoms which come to the fore in clinical presentation, one distinguishes between epigastric pain syndrome (EPS), where the leading complaints are epigastric pain and burning, and postprandial distress syndrome (PPDS), where the prevailing complaints include postprandial fullness, bloating, and early satiety. Both variants of FD may be combined with each other, as well as with belching and nausea [1].

The relevance of the issue of FD is primarily due to the fact that it is one of the most common gastrointestinal diseases. Its prevalence in the USA, Canada and the UK is 8–12 % [1]. In particular, PPDS accounts for 61 % of FD cases, EPS accounts for 18 %, and the combination of both variants occurs in 21 % of patients [2]. The quality of life in patients with FD is significantly decreased. They are more likely to take sick leave compared to other employees, while their examination and treatment is associated with higher healthcare expenditures [3].

The choice of medications for the treatment of patients with FD depends on its clinical variant. The revised Rome IV criteria recommend the administration of antisecretory drugs for EPS: histamine H_2 -receptor blockers, proton pump inhibitors (PPIs), which, according to controlled studies, are 10–15 % more effective than placebo. The use of antisecretory drugs for PPDS has little success. Such cases require drugs that normalise the motility of the upper gastrointestinal tract [1]. The objective of this review is to assess the efficacy and safety of the new prokinetic drug acotiamide.

Pharmacological properties and mechanisms of action of acotiamide

Acotiamide (acotiamide hydrochloride trihydrate or Z-338), which is fully referred to as N-[2-[bis(1-methylethyl)amino]ethyl]-2-[(2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzoyl)amino]thiazole-4-carboxamide, is an antagonist of inhibitory muscarinic type 1 and type 2 receptors and has a relative molecular weight of 450.6 g/mol [4]. The inhibition constant (K_i) of acotiamide in respect of human M_1 - and M_2 -muscarinic receptors is 27 and 31 $\mu\text{mol/L}$, respectively, so that acotiamide can produce its pharmacodynamic effects.

What is more, acotiamide also has a reversible inhibitory effect on the activity of

acetylcholinesterase (AChE). The median inhibitory concentration (IC_{50}) of acotiamide regarding human AChE is 3 $\mu\text{mol/L}$. The prokinetic effect of acotiamide is completely eliminated after preliminary administration of atropine. Unlike metoclopramide, domperidone and mosapride, acotiamide does not show affinity for D_2 -dopamine and serotonin receptors [5, 6].

The interaction of acotiamide with M_1 - and M_2 -muscarinic acetylcholine receptors and the inhibition of AChE in patients with FD normalises accommodation of the stomach fundus and accelerates its delayed emptying [7–9]. It is noteworthy that when the gastric evacuation function was assessed using a ^{13}C -breath test with acetic acid in healthy volunteers, acotiamide at a dose of 100 and 300 mg before meals did not affect the evacuation of liquid food [10, 11].

Efficacy of acotiamide in the treatment of patients with functional dyspepsia

K. Matsueda et al. [12] conducted a multicenter Japanese study that included 892 patients, of which 450 patients received acotiamide 100 mg 3 times daily for 4 weeks, and 442 patients received placebo. The study assessed the overall treatment effect and the rate of elimination of symptoms associated with eating (epigastric fullness after eating, epigastric bloating, early satiety). The assessment was carried out using the Likert scale that contained 7 variations of changes in clinical symptoms as compared to baseline: “marked improvement”, “improvement”, “slight improvement”, “no change”, “slight deterioration”, “deterioration”, and “marked deterioration”.

Overall treatment effect in this study was noted in 52.2 % of the patients treated with acotiamide and in 34.8 % of the patients treated with placebo ($p < 0.001$). After 4 weeks of treatment, the disappearance of all the three symptoms associated with eating was noted in 15.3 % of the patients treated with acotiamide and 9.0 % of the patients treated with placebo ($p = 0.004$). Epigastric fullness after eating disappeared in the groups of patients receiving acotiamide and placebo in 22.7 and 16.6 % of cases, respectively ($p = 0.026$), epigastric bloating — in 34.5 and 28.5 % ($p = 0.084$), early satiety — in 25.4 and 37.8 % of the cases ($p < 0.001$). At the same time, the quality of life of patients in the main group was significantly improved as compared to that in the group of patients treated with placebo. The rate of adverse effects in the main group and control group was the same, while no significant cardiovascular effects were detected.

S. Shinozaki et al. [13] observed 33 patients with EPS and 41 patients with PPDS who received acotiamide at a dose of 100 mg 3 times daily

for 3 months. After 1 month of treatment in the group of patients with EPS, an improvement was noted in 63 % of the patients, the complete disappearance of complaints — in 42 % of the patients. At 3 months of treatment, the rates were 69 and 39 %, respectively. In the group of patients with PPDS, the severity of complaints decreased after a month in 56 % of the patients, after 3 months — in 78 % of the patients ($p = 0.021$). The complete disappearance of complaints was noted after a month in 17 % of the patients, after 3 months — in 46 % of the patients ($p = 0.004$). The treatment effect was lower in severe FD ($p = 0.013$). The authors concluded that acotiamide is effective for both EPS and PPDS.

S. Porika et al. [14] observed 132 Indian patients (85 men and 47 women) with FD who received acotiamide at a dose of 100 mg 3 times daily during 4 weeks. At the end of weeks 2 and 4, the Likert scale was used to evaluate the overall treatment effect on PPDS, EPS and concomitant symptoms (nausea, vomiting, belching), as well as the quality of life.

The efficacy of acotiamide after 2 and 4 weeks of treatment was 51.5 and 65.9 %, respectively, in the patients with PPDS, 31.8 and 41.7 % — in the patients with EPS. The disappearance of nausea, vomiting and belching after 2 weeks was observed, respectively, in 18.2 %, 17.4 % and 16.7 % of the patients, after 4 weeks — in 18.2 %, 17.4 % and 18.2 %. The quality of life in these patients was also significantly improved. Adverse effects were detected only in 7 patients (5.3 %), while dizziness was noted in 4 people, headache — in 3, nausea — in 1.

K. Matsueda et al. [15] conducted a comparative study of the most effective daily dose of acotiamide in the treatment of FD [15]. Within 4 weeks, 115 patients with FD received acotiamide at a dose of 50 mg 3 times daily, 108 patients — at a dose of 100 mg 3 times daily, 116 people — at a dose of 300 mg 3 times daily, and 112 patients received placebo. The overall treatment effect was assessed using the Likert scale.

A decrease in the severity of FD symptoms was observed in 49.1 % of the patients taking placebo, in 48.7 % of the patients taking acotiamide at a daily dose of 150 mg, in 58.3 % of the patients receiving acotiamide at a daily dose of 300 mg, and in 56.9 % of the patients taking acotiamide at a daily dose of 900 mg. In the patients taking acotiamide at a dose of 100 mg 3 times daily, the rate of elimination of abdominal fullness after eating was significantly higher than in the patients taking placebo. The authors concluded that the stated product dose is most effective in the treatment of FD.

A meta-analysis of 6 studies showed that the probability of a decrease in the severity of FD symptoms (hazard ratio, HR) in the patients receiving acotiamide compared to the patients taking placebo was 1.29 ($p < 0.00001$). Acotiamide was effective in the patients with PPDS (HR = 1.29; $p = 0.003$), but its effect on EPS did not differ from that of placebo (HR = 0.92; $p = 0.39$). The rate of adverse effects was not different in the groups of patients receiving acotiamide and placebo. The most effective dose was 100 mg 3 times daily [16].

Another endpoint was the rate of recurrent FD symptoms after discontinuation of acotiamide. S. Shinozaki et al. [17] showed that by the end of the year after the treatment discontinuation, disease remission persisted in 51 % of the patients. It was found that the presence of a mixed variant of FD (a combination of EPS and PPDS) in patients is a predictor of recurrence. Re-initiation of therapy with acotiamide led to a decrease in the severity of clinical symptoms of the disease by the end of the first month. In another study, these authors observed 79 patients with FD (for an average of 1.9 years) after successful treatment with acotiamide. Recurrent clinical symptoms of the disease were noted in 25 % of the patients. They were most common in patients with a very pronounced clinical pattern of PD (the odds ratio (OR) was 15.04; $p = 0.013$). Continued administration of acotiamide during the year significantly reduced the rate of recurrences (OR = 0.16; $p = 0.004$) [18].

As is known, FD often goes together with gastroesophageal reflux disease (GERD), which is caused by an increase in the rate of spontaneous relaxation of the lower esophageal sphincter associated with impaired accommodation of the stomach fundus [3]. K. Muta et al. [19] observed 29 patients with FD who simultaneously presented clinical symptoms associated with gastroesophageal reflux. The patients took acotiamide at a dose of 100 mg 3 times daily for 2 weeks. After the treatment, the severity of the clinical symptoms associated with both FD and GERD in the patients was decreased. Y. Funaki [20] conducted a double-blind, placebo-controlled study that included 16 patients with FD, who also presented heartburn associated with non-erosive GERD and were resistant to the use of PPIs. The addition of acotiamide reduced not only the feeling of epigastric fullness after eating, but also the severity of heartburn.

A number of studies was conducted to assess the efficacy of concomitant use of acotiamide and antisecretory drugs (PPIs, H_2 -histamine receptor blockers). Thus, it was shown that concomitant use of acotiamide (at a dose of 300 mg/day) and rabeprazole (at a daily dose of 10 mg) significantly

reduced the severity of complaints both in the patients with EPS and in the patients with PPDS [21]. S. Mayanagi et al. [22] used acotiamide at a dose of 100 mg 3 times daily in patients with FD, who did not sufficiently benefit from monotherapy with esomeprazole at a dose of 20 mg/day. After 2 weeks of concomitant therapy, 78 % of the patients had a decrease in the severity of both EPS symptoms and PPDS symptoms.

T. Takeuchi et al. [23] conducted a study that included patients with a combination of FD and GERD, who did not sufficiently benefit from rabeprazole monotherapy that had been carried out for 8 weeks. The patients were randomised into two groups: the patients in Group 1 were treated with acotiamide at a dose of 100 mg 3 times daily, the patients in Group 2 received a double dose of rabeprazole. A decrease in the severity of such symptoms as heartburn, epigastric pain, and a feeling of epigastric fullness by more than 50 % was noted in Group 1 in 40.8 % of the patients, in Group 2 — in 46.9 % of the patients (the differences are non-significant). The authors concluded that in the case of patients resistant to a combination of FD and GERD to rabeprazole, the combination of acotiamide and rabeprazole may be an alternative to a double dose of PPIs.

M. Hojo et al. [24] conducted a randomised, controlled, comparative study to assess efficacy of the concomitant use of acotiamide (100 mg 3 times daily) and famotidine (10 mg 2 times daily), as well as a combination of acotiamide and placebo in 50 patients with FD (25 people in each group) for 28 days. A performed analysis of the overall treatment effect revealed no significant differences between the groups, however, the number of patients with EPS, whose pain severity scores decreased by more than 50 % compared to the baseline in the group of patients receiving acotiamide and famotidine was higher than in the group of patients receiving placebo.

Comparative efficacy and safety of using acotiamide and other prokinetics

A number of studies were conducted to compare the efficacy of acotiamide and other prokinetics. Thus, S. Sinha [25] conducted a comparative study that included 220 patients with PPDS who took either acotiamide at a dose of 100 mg 3 times daily or the prokinetic mosapride at a dose of 5 mg 3 times daily during 4 weeks. The overall treatment effect in the intention-to-treat (ITT) population was 95.15 % for acotiamide, 89.81 % — for mosapride, in the per protocol analysis — 98 and 93.3 %, respectively. Both agents were well

tolerated. The authors concluded that both agents were equally effective.

Y. Yang et al. [26] performed a meta-analysis of 25 randomised controlled studies involving a total of 4473 patients with FD. Assessment of the results involved calculation of the odds ratio (OR). Thus, the efficacy of acotiamide and itopride turned out to be similar (OR = 1.1). The efficacy of acotiamide as compared to domperidone (OR = 1.51), trimebutine (OR = 2.32) and metoclopramide (OR = 3.07) was lower.

At the same time, there is an acute issue of the safety of using prokinetics (first of all, metoclopramide and domperidone). The most common adverse effects of metoclopramide, which is an agonist of type 4 serotonin receptors, as well as an antagonist of central and peripheral type 2 dopamine receptors, include extrapyramidal disorders, central nervous system effects, and hyperprolactinemia.

With the use of the antagonist of peripheral type 2 dopamine receptors domperidone, these adverse effects are less common and less severe. Domperidone, in turn, was able to block the hERG (IKr) potassium channels of the cardiac conduction system, to prolongate the ventricular repolarisation phase and to increase the QT interval duration with a risk of developing serious rhythm disorders. This complication is also typical of serotonin receptor agonists (cisapride, mosapride, prucalopride) [27].

Unlike the stated agents, acotiamide has no effect on type 2 dopamine receptors and does not affect the QT interval duration [5]. It was shown that the rate of adverse effects, such as increased levels of prolactin, alanine aminotransferase and bilirubin in the blood of FD patients treated with acotiamide and placebo was not different [28]. The high safety profile of acotiamide used to treat FD was also noted by other authors [7].

Since patients with FD are often concomitantly infected by *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), the possible effect of acotiamide therapy on the results of testing for this infection was of interest. It was found that the use of acotiamide at a dose of 100 mg 3 times daily did not affect the findings of the ¹³C-urease breath test for *H. pylori* [29].

Given the efficacy and safety of acotiamide, the guidelines of the Japanese and British Societies of Gastroenterology consider it as a first-line treatment of FD [30, 31]. The guidelines of the Russian Gastroenterological Association for the diagnosis and treatment of FD also contain information about this agent [32]. The proposed authorisation of acotiamide in Russia will make its use possible in our country as well.

References / Литература

1. Stanghellini V., Chan F.K.L., Hasler W.L., Malagelada J.R., Suzuki H., Tack J., et al. Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1380–92. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
2. Aziz A., Palsson O.S., Törnblom H., Sperber A.D., Whitehead W.E., Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: A cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(4):252–62. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30003-7
3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Киприанис В.А. Функциональная диспепсия. М.: МЕДпресс-информ, 2017. [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Kiprianis B.A. Functional dyspepsia. Moscow: MEDpress-inform, 2017. (In Russ.)]
4. Doi Y., Murasaki O., Kaibara M., Uezono Y., Hayashi H., Yano K., et al. Characterization of functional effects of Z-338, a novel gastroprokinetic agent, on the muscarinic M1, M2, and M3 receptors expressed in *Xenopus oocytes*. *Eur J Pharmacol*. 2004;505(1–3):31–5. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.10.003
5. Matsunaga Y., Tanaka T., Yoshinaga K., Ueki S., Hori Y., Eta R., et al. Acotiamide hydrochloride (Z-338), a new selective acetylcholinesterase inhibitor, enhances gastric motility without prolonging QT interval in dogs: Comparison with cisapride, itopride, and mosapride. *J Pharmacol Exp Ther*. 2011;336(3):791–800. DOI: 10.1124/jpet.110.174847
6. Vandenberghe A., Schol J., Van den Houte K., Masuy I., Carbone F., Tack J. Current and emerging therapeutic options for the management of functional dyspepsia. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(3):365–76. DOI: 10.1080/14656566.2019.1707805
7. Sun Y., Song G., McCallum R.W. Evaluation of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014;10(8):1161–8. DOI: 10.1517/17425255.2014.920320
8. Kusunoki H., Haruma K., Manabe N., Imamura H., Kamada T., Shiotani A., et al. Therapeutic efficacy of acotiamide in patients with functional dyspepsia based on enhanced postprandial gastric accommodation and emptying: Randomized controlled study evaluation by real-time ultrasonography. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(6):540–5. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01897.x
9. Nakamura K., Tomita T., Tadayuki O., Asano H., Yamasaki T., Okugawa T., et al. A double-blind placebo controlled study of acotiamide hydrochloride for efficacy on gastrointestinal motility of patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2017;52(5):602–10. DOI: 10.1007/s00535-016-1260-7
10. Kaai M., Inamori M., Matsuura M., Iwata Y., Iida H., Fujita K., et al. Early effects of acotiamide or mosapride intake on gastric emptying: A randomized 3-way crossover study using the ¹³C breath test. *J Clin Biochem Nutr*. 2021;68(3):264–7. DOI: 10.3164/jcbs.20-162
11. Zai H., Matsueda K., Kusano M., Urita Y., Saito Y., Kato H. Effect of acotiamide on gastric emptying in healthy adult humans. *Eur J Clin Invest*. 2014;44(12):1215–21. DOI: 10.1111/eci.12367
12. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Saito Y., Kato H. A placebo-controlled trial of acotiamide for meal-related symptoms of functional dyspepsia. *Gut*. 2012;61(6):821–8. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301454
13. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Kawarai Lefor A., Yamamoto H. The effect of acotiamide on epigastric pain syndrome and postprandial distress syndrome in patients with functional dyspepsia. *J Med Invest*. 2016;63(3–4):230–5. DOI: 10.2152/jmi.63.230
14. Porika S., Veligand K.C., Muni S.K., Acharya S., Mehta S.C., Sharma A.D. Real-world, non-interventional, observational study to evaluate effectiveness and tolerability of acotiamide hydrochloride hydrate in treatment of functional dyspepsia. *Adv Ther*. 2018;35(11):1884–93. DOI: 10.1007/s12325-018-0814-x
15. Matsueda K., Hongo M., Tack J., Aoki H., Saito Y., Kato H. Clinical trial: Dose-dependent therapeutic efficacy of acotiamide hydrochloride (Z-338) in patients with functional dyspepsia – 100 mg t.i.d. is an optimal dosage. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(6):618–e173. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01449.x
16. Xiao G., Xie X., Fan J., Deng J., Tan S., Zhu Y., et al. Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:541950. DOI: 10.1155/2014/541950
17. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Kobayashi Y., Miura Y., et al. Timing and predictors of recurrence of dyspepsia symptoms after cessation of acotiamide therapy for functional dyspepsia: A long-term observational study. *Digestion*. 2020;101(4):382–90. DOI: 10.1159/000500134
18. Shinozaki S., Osawa H., Sakamoto H., Hayashi Y., Miura Y., Kawarai Lefor A., et al. Adherence to an acotiamide therapeutic regimen improves long-term outcomes in patients with functional dyspepsia. *J Gastrointest Liver Dis*. 2017;26(4):345–50. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.264.ski
19. Muta K., Ihara E., Fukaura K., Tsuchida O., Ochi-ai T., Nakamura K. Effects of acotiamide on the esophageal motility function in patients with esophageal motility disorders: A pilot study. *Digestion*. 2016;94(1):9–16. DOI: 10.1159/000447010
20. Funaki Y., Ogasawara N., Kawamura Y., Yoshimine T., Tamura Y., Izawa S., et al. Effects of acotiamide on functional dyspepsia patients with heartburn who failed proton pump inhibitor treatment in Japanese patients: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(2):e13749. DOI: 10.1111/nmo.13749
21. Yamawaki H., Futagami S., Kawagoe T., Maruki Y., Hashimoto S., Nagoya H., et al. Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil*. 2016;28(7):1037–47. DOI: 10.1111/nmo.12805
22. Mayanagi S., Kishino M., Kitagawa Y., Sunamura M. Efficacy of acotiamide in combination with esomeprazole for functional dyspepsia refractory to proton-pump inhibitor monotherapy. *Tohoku J Exp Med*. 2014;234(3):237–40. DOI: 10.1620/tjem.234.237
23. Takeuchi T., Takahashi Y., Kawaguchi S., Ota K., Harada S., Kojima Y., et al. Therapy of gastroesophageal reflux disease and functional dyspepsia overlaps with symptoms after usual-dose proton pump inhibitor: Acotiamide plus usual-dose proton pump inhibitor versus double-dose proton pump inhibitor. *J Gastroenterol Hepatol*. 2018;33(3):623–30. DOI: 10.1111/jgh.13970
24. Hojo M., Nagahara A., Asaoka D., Takeda T., Izumi K., Matsumoto K., et al. A randomized, double-blind, pilot study of the effect of famotidine on acotiamide treatment for functional dyspepsia. *Digestion*. 2017;96(1):5–12. DOI: 10.1159/000477345
25. Sinha S., Chary S., Thakur P., Talluri L., Reddy M., Mohan J.M., et al. Efficacy and safety of acotiamide versus mosapride in patients with functional dyspepsia associated with meal-induced postprandial distress syndrome: A phase III randomized clinical trial. *Cureus*. 2021;13(9):e18109. DOI: 10.7759/cureus.18109
26. Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):83. DOI: 10.1186/s12876-017-0639-0
27. Giudicessi J.R., Ackerman M.J., Camilleri M. Cardiovascular safety of prokinetic agents: A focus on drug-induced arrhythmias. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(6):e13302. DOI: 10.1111/nmo.13302

28. Shrestha D.B., Budhathoki P., Subedi P., Rhadka M., Rarki P., Sedhai Y.R., et al. Acotiamide and functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Cureus*. 2021;13(12):e20532. DOI: 10.7759/cureus.20532
29. Mizukami K., Katsuta M., Okamoto K., Fukuda K., Oga-
wa R., Kawahara Y., et al. Influence of acotiamide on
13C-urea breath test for *Helicobacter pylori* diagnosis. *J Clin
Biochem Nutr*. 2020;67(3):332–7. DOI: 10.3164/jcbr.20-17
30. Miwa H., Nagahara A., Asakawa A., Arai M., Oshi-
ma T., Kasugai K., et al. Evidence-based clinical practice
guidelines for functional dyspepsia 2021. *J Gastroenterol*.
2022;57(2):47–61. DOI: 10.1007/s00535-021-01843-7
31. Black C.J., Paine P.A., Agrawal A., Aziz I., Eugenico-
s M.P., Houghton L.A., et al. British Society of Gas-
troenterology guidelines on the management of functional
dyspepsia. *Gut*. 2022;71(9):1697–723. DOI: 10.1136/gut-
jnl-2022-327737
32. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Ла-
пина Т.Л., Трухманов А.С., Картавенко И.М. и др.
Клинические рекомендации Российской гастроэнте-
рологической ассоциации по диагностике и лечению
функциональной диспепсии. *Российский журнал га-
строэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*.
2017;27(1):50–61. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Shep-
tulyn A.A., Lapina T.L., Trukhmanov A.S., Kartaven-
ko I.M., et al. Diagnosis and treatment of the functional
dyspepsia: Clinical guidelines of the Russian Gastroen-
terological Association. *Russian Journal of Gastroenter-
ology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(1):50–61.
(In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61

Information about the authors

Arkadiy A. Sheptulin* — Dr. Sci. (Med.), Professor
at the Department of Internal Diseases Propedeutics,
Gastroenterology and Hepatology, N.V. 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>

Yulia S. Rabotyagova — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant
at the Department of Therapy, Gastroenterology, Cardiology
and General Medical Practice (Family Medicine), Medical
Institute named after G.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky
Crimean Federal University.
Contact information: yliyarabotyagova@gmail.com;
295006, Simferopol, Lenina blvd, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Сведения об авторах

Шептулин Аркадий Александрович* — доктор медицин-
ских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних
болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института кли-
нической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
«Первый Московский государственный университет им.
И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: arkalshep@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1395-9566>

Работягова Юлия Сергеевна — кандидат медицинских
наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кар-
диологии и общей врачебной практики (семейной меди-
цины), Медицинский институт им. С.И. Георгиевского
ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
им. В.И. Вернадского».
Контактная информация: yliyarabotyagova@gmail.com;
295006, г. Симферополь, бульв. Ленина, 5/7.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4017-4702>

Submitted: 17.05.2023 Accepted: 24.07.2023 Published: 29.02.2024
Поступила: 17.05.2023 Принята: 24.07.2023 Опубликовано: 29.02.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-76-84>
УДК 616-36-036.17



Тринадцатилетнее наблюдение за пациенткой с циррозом печени в исходе синдрома перекреста аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита: тяжелый COVID-19 и трансплантация печени

А.Х. Одинцова¹, Д.Р. Акберова^{2*}, Л.Р. Садыкова¹, Н.А. Черемина¹, М.М. Миннуллин³,
А.А. Киршин⁴, Е.Н. Габитова¹, А.Ю. Хасаншина¹, Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

³ Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

⁴ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация

Цель: представить сложности длительного ведения пациентки с циррозом печени в исходе синдрома перекреста аутоиммунного гепатита (АИГ) и первичного билиарного холангита (ПБХ), перенесшей тяжелую инфекцию COVID-19.

Основные положения. Диагноз цирроза печени в исходе перекреста АИГ и ПБХ был установлен в возрасте 33 лет. В возрасте 40 лет пациентка впервые забеременела, беременность протекала благополучно, на 36-й неделе выполнено кесарево сечение. В возрасте 45 лет пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию тяжелого течения с последующей декомпенсацией цирроза печени, что через 4 месяца после COVID-19 потребовало трансплантации печени с последующим благоприятным постоперационным течением.

Заключение. Клинический случай демонстрирует успешное наступление и исход беременности у пациентки с циррозом печени в исходе синдрома перекреста ПБХ и АИГ. Выраженная активность заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции привела к трансплантации печени, которая прошла успешно.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, синдром перекреста, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, беременность при аутоиммунных заболеваниях печени, трансплантация печени, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Одинцова А.Х., Акберова Д.Р., Садыкова Л.Р., Черемина Н.А., Миннуллин М.М., Киршин А.А., Габитова Е.Н., Хасаншина А.Ю., Абдулганиева Д.И. Тринадцатилетнее наблюдение за пациенткой с циррозом печени в исходе синдрома перекреста аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита: тяжелый COVID-19 и трансплантация печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-76-84>

Thirteen-Year Follow-Up of a Patient with Liver Cirrhosis Resulting from the Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis: Severe COVID-19 and Liver Transplantation

Alfiya Kh. Odintsova¹, Dilyara R. Akberova^{2*}, Leila R. Sadykova¹, Natalia A. Cheremina¹, Marsel M. Minnullin³,
Aleksandr A. Kirshin⁴, Elena N. Gabitova¹, Alina Yu. Khasanshina¹, Diana I. Abdulganieva^{1,2}

¹ Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

³ Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

⁴ Republican Clinical Oncological Dispensary named after Professor M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation

Aim: to present the difficulties of long-term management of a patient with liver cirrhosis in the outcome of overlap syndrome (autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis) who suffered from severe COVID-19 infection.

Key points. The diagnosis of liver cirrhosis as an outcome of overlap syndrome (autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis) was established at the patient's age of 33 years. At the age of 40, the patient became pregnant for the first time, the pregnancy proceeded well, and a cesarean section was performed at 36 weeks. At the age of 45, the patient suffered a severe new coronavirus infection, followed by decompensation of liver cirrhosis, which required liver transplantation 4 months after COVID-19, followed by a favorable postoperative course.

Conclusion. This clinical case demonstrates the successful onset and outcome of pregnancy in a patient with liver cirrhosis in the outcome of overlap syndrome (autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis). The pronounced activity of the disease after severe new coronavirus infection required liver transplantation with successful outcome.

Keywords: autoimmune liver diseases, overlap syndrome, autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, pregnancy in autoimmune liver diseases, liver transplantation, COVID-19

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

For citation: Odintsova A.Kh., Akberova D.R., Sadykova L.R., Cheremina N.A., Minnullin M.M., Kirshin A.A., Gabitova E.N., Khasanshina A. Yu., Abdulganieva D.I. Thirteen-Year Follow-Up of a Patient with Liver Cirrhosis Resulting from the Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis: Severe COVID-19 and Liver Transplantation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-76-84>

Аутоиммунные заболевания печени относятся к хроническим диффузным заболеваниям печени, характеризуются прогрессирующим течением и возможным развитием серьезных осложнений. К данному типу заболеваний относят аутоиммунный гепатит (АИГ), холестатические заболевания: первичный билиарный холангит (ПБХ) и первичный склерозирующий холангит. В гастроэнтерологии сочетание АИГ и холестатического заболевания печени принято называть синдромом перекреста [1–4].

Известно, что аутоиммунные заболевания печени могут усугублять течение новой коронавирусной инфекции [5]. Наиболее уязвимыми для вируса SARS-CoV-2 (группы риска) являлись пациенты с циррозом печени (особенно декомпенсированным), с прогрессирующими хроническими диффузными заболеваниями печени, с аутоиммунными заболеваниями печени (особенно получающие иммуносупрессивную терапию), после трансплантации печени, с гепатоцеллюлярной карциномой, с неалкогольной жировой болезнью печени [6–8]. Хотя первичные клинические проявления связаны с поражением легких, в настоящее время признано, что COVID-19 является системным заболеванием, связанным с непредсказуемым иммунным ответом организма человека, приводящим к активации свертывающей системы крови, полиорганной недостаточности и смерти [9–11]. Известно, что у пациентов с сопутствующим хроническим паренхиматозным заболеванием печени, в частности декомпенсированным циррозом печени, инфекция COVID-19 может быть ассоциирована с более высоким риском летального исхода [12–16] — летальность достигает более 30 % [8].

Приводим тринадцатилетнее клиническое наблюдение пациентки с верифицированным диагнозом АИГ/ПБХ, перенесшей тяжелое течение инфекции COVID-19 и последующую за этим трансплантацию печени.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 1976 года рождения, 46 лет.

Первые жалобы появились в 2008 г. в возрасте 32 лет: слабость, быстрая утомляемость, периодический кожный зуд. Окружающие отметили потемнение кожных покровов. Через год (2009 г.) после появления первых жалоб пациентка была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ РКБ МЗ РТ), где был впервые установлен диагноз: цирроз печени в исходе синдрома перекреста (ПБХ 4 ст. и АИГ), класс В по Чайлду — Пью, минимальной активности. Индекс MELD (Model for End Stage Liver Disease — модель для конечной стадии заболевания печени) — 16. Лабораторно выявлено: аланинаминотрансфераза — 185 Ед./л, аспартатаминотрансфераза — 156 Ед./л, щелочная фосфатаза — 538 Ед./л, гамма-глутамилтранспептидаза — 663 Ед./л, холестерин — 7,18 ммоль/л, билирубин общий — 59 мкмоль/л, билирубин прямой — 55,8 мкмоль/л, альбумин — 31 %, гамма-глобулины — 25 %, аутоантитела к митохондриям (AMA) и к ядерным антигенам (ANA) — положительные. Учитывая данные анамнеза и лабораторные изменения, о наличии АИГ свидетельствовали отсутствие острой вирусной инфекции (отрицательные маркеры вирусных гепатитов), отсутствие в анамнезе гемотрансфузий, приема гепатотоксичных препаратов и злоупотребления алкоголем, наличие повышенного уровня гамма-глобулинов, значительно повышенная активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, положительные аутоантитела (ANA). По данным УЗИ органов брюшной полости размеры печени увеличены, внешние контуры органа неровные; спленомегалия; воротная вена — 14 мм, селезеночная вена — 10 мм. По данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) варикозных вен пищевода выявлено не было. Была назначена терапия глюкокортикостероидами и урсодезоксихолевой кислотой

с положительной динамикой. Пациентка находилась под постоянным наблюдением и лечением.

В 2017 г. в возрасте 40 лет пациентка впервые забеременела, беременность протекала благополучно. На 36-й неделе беременности пациентке было сделано кесарево сечение, ребенок соответствовал гестационному сроку. После родов до 2021 г. пациентка не обращалась к гастроэнтерологу, принимала глюкокортикостероиды и урсодезоксихолевую кислоту в поддерживающей дозе.

В августе 2021 г. пациентка поступила в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ РКБ МЗ РТ для планового обследования и, при необходимости, коррекции терапии. В анализах: аланинаминотрансфераза — 71 Ед./л, аспартатаминотрансфераза — 78 Ед./л, щелочная фосфатаза — 293 Ед./л, гамма-глутамилтранспептидаза — 216 Ед./л, холестерин — 5,6 ммоль/л, билирубин общий — 85,9 мкмоль/л, билирубин прямой — 51,4 мкмоль/л, общий белок — 65 г/л, альбумин — 32 %. По данным ЭГДС — варикозное расширение вен пищевода 1-й степени (впервые выявлено в 2015 г.). Учитывая сохраняющийся цитолиз, варикозное расширение вен пищевода и индекс MELD равный 18, пациентка была включена в лист ожидания трансплантации печени.

В октябре 2021 г. у пациентки появилась фебрильная лихорадка до 39 °С. Лечилась самостоятельно симптоматически. На 10-й день болезни с подозрением на новую коронавирусную инфекцию пациентка обратилась в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени А.Ф. Агафонова», так как сохранялась высокая температура, появилась одышка при незначительной физической активности и чувство заложенности в грудной клетке.

При поступлении: температура тела — 38,5 °С, сатурация — 86 %, частота дыхательных движений — 22/мин, артериальное давление — 102/61 мм рт. ст., частота сердечных сокращений и пульс — 86 уд./мин. Рост — 163 см, масса тела — 54 кг, индекс массы тела — 20,3 кг/м². Кожные покровы: потемнение кожных покровов, кожа сухая, тургор снижен, с расчесами по спине, груди, плечах. Выраженная иктеричность склер и видимых слизистых оболочек. Периферических отеков нет. В легких дыхание жесткое, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, приглушены. Живот мягкий, не напряжен, участвует в акте дыхания, безболезненный. Печень увеличена — на 2 см выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. ПЦР мазок на возбудителя COVID-19 — положительный. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки — признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии. В обоих легких определялись участки инфильтрации, зонального, линейного уплотнения по типу «матового стекла». Степень поражения легких — КТ-2 (поражение паренхимы легких до 40–45 %).

Диагноз: Новая коронавирусная инфекция (вирус идентифицирован) тяжелой степени: двусторонняя полисегментарная пневмония, дыхательная недостаточность 2-й степени, КТ-2. Цирроз печени в исходе синдрома перекреста ПБХ 4-й ст. и АИГ, класс В по Чайлду — Пью, минимальной активности. Варикозное расширение вен пищевода 1-й степени. Портальная гастропатия. Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Кисты правой почки. Мочекаменная болезнь, конкремент правой почки.

В день поступления пациентке были назначены респираторная поддержка низкочастотным кислородом до 7 л/мин, блокатор интерлейкина-6 олокизумаб 192 мг, дексаметазон по 20 мг/сутки, энноксапарин, терапия цирроза печени. На 12-й день болезни (23.10.2021 г.) ввиду нарастания степени тяжести дыхательной недостаточности, потребовавшей усиление респираторной поддержки, при сохранении субфебрильной лихорадки, повышении уровня С-реактивного белка (до 70 мг/мл) и билирубина пациентка была переведена во временный инфекционный госпиталь ГАУЗ РКБ МЗ РТ. По результатам КТ (23.10.2021 г.) наблюдалась отрицательная динамика: КТ-признаки вирусной пневмонии (КТ-3), объем поражения справа — 70 %, слева — 60 % (рис. 1).

Пациентка была переведена на неинвазивную искусственную вентиляцию легких, проведено введение блокатора интерлейкина-6 левилимаба в дозе 324 мг внутривенно капельно, продолжена терапия дексаметазоном 24 мг, энноксапарином, патогенетическая терапия цирроза печени. Через сутки у пациентки наступила стойкая нормотермия, стабилизировалась дыхательная функция, нормализовался уровень С-реактивного белка (4,8 мг/л), уровень лимфоцитов поднялся до 9,5 %. В дальнейшем на фоне терапии дыхательная функция полностью восстановилась, температура тела не повышалась, и пациентка была выписана под наблюдение врачей по месту жительства, несмотря на ухудшение некоторых показателей состояния печени. В таблице 1 приведены результаты анализов крови пациентки во время пребывания во временном инфекционном госпитале ГАУЗ РКБ МЗ РТ.

В течение ноября 2021 — февраля 2022 г. отмечалось постепенное ухудшение состояния пациентки, которое потребовало госпитализации в гастроэнтерологическое отделение ГАУЗ РКБ МЗ РТ 25 февраля 2022 г. При поступлении она предъявляла жалобы на выраженную слабость, сонливость, заторможенность, нарастание желтушности кожных покровов и склер, снижение аппетита, похудание на 5 кг за 2 месяца. Объективно: при поступлении состояние средней степени тяжести, заторможена. Из-за выраженной слабости пациентка поступает на кресле-каталке. Кожные покровы и видимые слизистые желтушной окраски, сухие, есть расчесы. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Аускультативно: дыхание жесткое, хрипов нет, частота дыхательных

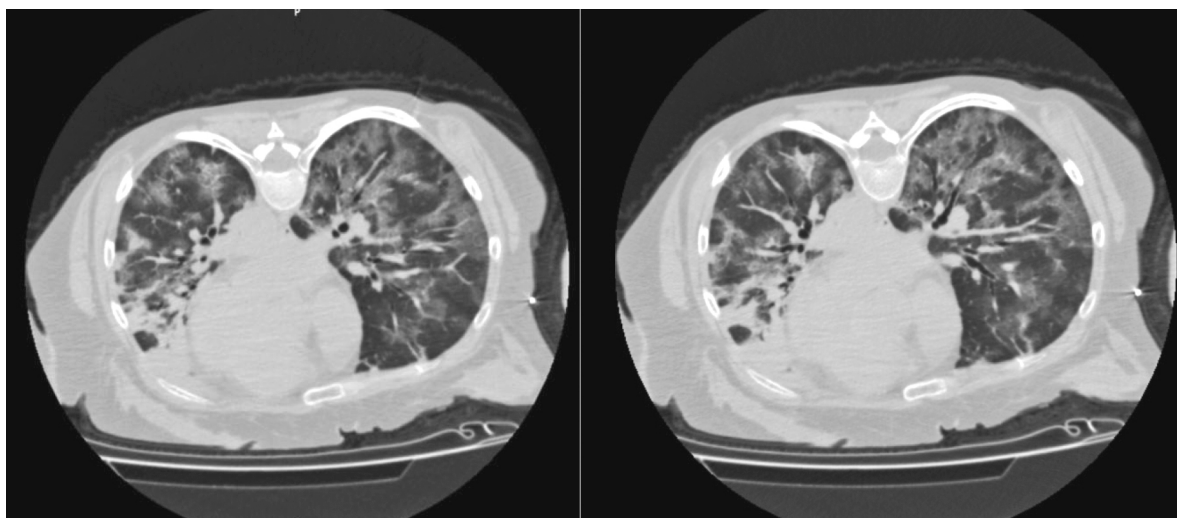


Рисунок 1. Компьютерная томография легких пациентки Л. (23.10.2021 г., 12-й день болезни)

Figure 1. Computed tomography of the lungs of Patient L. (October 23, 2021, 12th day of illness)

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки Л. во время инфекции COVID-19

Table 1. Dynamics of laboratory parameters of Patient L. during COVID-19 infection

Показатель <i>Parameter</i>	23.10.2021 г. <i>October 23, 2021</i>	25.10.2021 г. <i>October 25, 2021</i>	07.11.2021 г. <i>November 7, 2021</i>	Норма <i>Norm</i>
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$) <i>Leukocytes ($\times 10^9/\text{L}$)</i>	2,5	2,9	6,5	4–9
Гемоглобин, г/л <i>Hemoglobin, g/L</i>	86	84	111	120–140
Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$) <i>Platelets, ($\times 10^9/\text{L}$)</i>	86	94	72	180–400
Лимфоциты, % <i>Lymphocytes, %</i>	4,3	9,5	9,5	18–40
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$) <i>Lymphocytes, ($\times 10^9/\text{L}$)</i>	0,11	0,3	—	1–4,8
Лактатдегидрогеназа, Ед./л <i>Lactate dehydrogenase, U/L</i>	—	652,64	—	55–155
АЛТ, Ед./л <i>ALT, U/L</i>	58	97	204,4	< 40
АСТ, Ед./л <i>AST, U/L</i>	104,3	130,4	97	< 40
Белок общий, г/л <i>Total protein, g/L</i>	—	—	59,9	64–83
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$</i>	76,7	68	118,3	3,5–21
С-реактивный белок, мг/л <i>C reactive protein, mg/L</i>	75	21,2	1,9	< 5
Протромбин по Квику, % <i>Quick's value, %</i>	67	64,2	81	78–142
Альбумин, % <i>Albumin, %</i>	30	29	29	35–50

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей пациентки Л. перед трансплантацией печени
Table 2. Dynamics of laboratory parameters of Patient L. before liver transplantation

Показатель <i>Parameter</i>	28.02.2022 г. <i>February 28, 2022</i>	02.03.2022 г. <i>March 2, 2022</i>	03.03.2022 г. <i>March 3, 2022</i>	Норма <i>Norm</i>
АЛТ, Ед./л <i>ALT, U/L</i>	371,5	290,6	230	< 40
АСТ, Ед./л <i>AST, U/L</i>	270,2	140,5	104,5	< 40
Щелочная фосфатаза, Ед./л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	488,8	382,5	345	35–105
ГГТП, Ед./л <i>GGTP, U/L</i>	328	235,3	201	6–42
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total bilirubin, μmol/L</i>	340	396,7	216,8	3,5–21
Креатинин, Ед./л <i>Creatinine, U/L</i>	44	55	20	44–80
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, mmol/L</i>	3,6	3,3	3,1	2,6–6,7
Белок общий, г/л <i>Total protein, g/L</i>	43,9	33,6	33	64–83

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтрансептидаза.

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGTP — gamma-glutamyl transpeptidase.

движений — 18/мин, тоны сердца ритмичные, ясные, артериальное давление — 104/70 мм рт. ст., пульс — 68/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Печень уплотнена, размеры по Курлову — 10, 9 и 8 см. Селезенка не увеличена в размерах.

В анализах в динамике от ноября 2021 г. отмечалось нарастание изменений в биохимическом анализе крови (табл. 2).

К терапии метилпреднизолоном 6 мг утром, урсодезоксихолевой кислотой 750 мг в день,

омепразолом 20 мг утром был добавлен L-орнитин-аспартат в/в капельно ежедневно. Пациентка находилась в отделении, была первой в листе ожидания трансплантации печени.

Третьего марта 2022 г. была проведена ортотопическая трансплантация печени. Длительность операции составила 7 часов 35 минут. Проведена верхнесрединная лапаротомия с расширением направо к XII ребру. Мобилизована печень. Выделены и пересечены на уровне долевых ветвей правая и левая печеночные артерии. Гепатикохоledох выделен,



Рисунок 2. Удаленная печень

Figure 2. Removed liver

пересечен в воротах печени. Выполнена гепатэктомия с сохранением ретропеченочного отдела нижней полой вены. Произведена имплантация донорской печени, последовательно сформированы анастомозы вен. Последовательно проведена артериальная, билиарная реконструкция. На рисунке 2 нижняя поверхность эксплантата с желчным пузырем. Консистенция печени плотная, поверхность органа неровная, бугристая. Размеры узлов-регенератов варьируют от 3 до 10 мм. Между узлами-регенератами — прослойки плотной сероватой ткани. Макроскопическая картина моно-мультилобулярного цирроза печени. При гистологическом исследовании — портальный цирроз печени.

Постоперационный период протекал без осложнений. Результаты лабораторных анализов представлены в таблице 3.

Диагноз при выписке из хирургического отделения: состояние после ортотопической трансплантации печени от 03.03.2022 г. по поводу цирроза печени в исходе синдрома перекреста (ПБХ 4-й ст. и АИГ), антитела к ANA, AMA — положительные, класс С по Чайлду — Пью, минимальной активности. Индекс MELD-Na — 28,8 балла (варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, спленомегалия). Нормохромная анемия легкой степени тяжести. Аутоиммунный тиреоидит. Эутиреоз. Кисты правой почки. Мочекаменная болезнь (конкремент

правой почки 6 мм). Печеночная энцефалопатия с когнитивными нарушениями. Полинейропатия (на фоне терапии такролимусом) в форме вялого нижнего парапареза. Пациентке было рекомендовано: наблюдение терапевта — по месту жительства, гастроэнтеролога — в ГАУЗ РКБ МЗ РТ. Такролимус капсулы с пролонгированным высвобождением 10 мг 1 раз в день в течение недели, с последующей возможной коррекцией иммуносупрессивной терапии (целевое значение концентрации такролимуса в венозной крови — 8–12 нг/мл), Микофенолата мофетил 500 мг 2 раза в день. Преднизолон в таблетках 5 мг по 4 табл. (20 мг) утром после еды, со снижением дозы по 1 табл. в неделю до полной отмены. Валганцикловир 450 мг 1 раз в сутки в течение 3 мес.

После трансплантации печени пациентка отмечает положительную динамику: улучшение самочувствия, хорошее настроение, отсутствие слабости и кожного зуда. У пациентки появилось больше сил на семью, время на новое хобби, и в ближайшее время она планирует выход на работу. Ежемесячно контролирует уровень такролимуса, диапазон — от 5,1 до 5,4 нг/мл.

Обсуждение

Ведение пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени в пандемию COVID-19 является

Таблица 3. Динамика лабораторных исследований пациентки Л. после проведенной трансплантации печени

Table 3. Dynamics of laboratory tests of Patient L. after liver transplantation

Показатель <i>Parameter</i>	01.04.2022 г. <i>April 1, 2022</i>	04.04.2022 г. <i>April 4, 2022</i>	11.04.2022 г. <i>April 11, 2022</i>	15.04.2022 г. <i>April 15, 2022</i>	9 мес. после исплантации <i>9 months after transplantation</i>	Норма <i>Norm</i>
АЛТ, Ед./л <i>ALT, U/L</i>	31,9	22,0	14,0	23,8	7	<40
АСТ, Ед./л <i>AST, U/L</i>	27,2	8,0	13,0	17,1	14	<40
Щелочная фосфатаза, Ед./л <i>Alkaline phosphatase, U/L</i>	399,4	290,0	172,0	118,3	85	35–105
ГГТП, Ед./л <i>GGTP, U/L</i>	102	67	42	43	14	6–42
Общий билирубин, мкмоль/л <i>Total bilirubin, μmol/L</i>	14,40	14,40	10,20	8,2	8,3	3,5–21
Креатинин, Ед./л <i>Creatinine, U/L</i>	49,3	49,0	50,0	49	88	44–80
Мочевина, ммоль/л <i>Urea, mmol/L</i>	1,9	0,8	2,7	4,3	3,6	2,6–6,7
Калий, ммоль/л <i>Potassium, mmol/L</i>	3,39	3,60	4,30	4,11	3,78	3,4–5,4
Белок общий, г/л <i>Total protein, g/L</i>	49,30	50,30	56,90	60,1	70	64–83
Натрий, ммоль/л <i>Sodium, mmol/L</i>	136	148	147	141	142	130–156

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаргатаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтрансептидаза.

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGTP — gamma-glutamyl transpeptidase.

сложной задачей. Печень является одной из мишеней инфекции SARS-CoV-2, и механизм повреждения печени многофакторный [17, 18]. Известно, что инфекция SARS-CoV-2 ухудшает функцию печени даже у лиц без предшествующего поражения органа, что представляет собой фактор неблагоприятного прогноза у ранее здорового пациента [18].

Одним из предикторов неблагоприятного течения COVID-19 является наличие у пациента цирроза печени. SARS-CoV-2 обладает прямой гепатотоксичностью и проникает в печень через холангиоциты или благодаря транслокации из кишечника. Клетки печени при циррозе печени экспрессируют больше рецепторов к SARS-CoV-2, чем нормальные клетки печени [19]. Данные рецепторы экспрессируются в больших количествах в клетках — предшественниках гепатоцитов, в свою очередь отвечающих за регенерацию печени при циррозе печени [20]. SARS-CoV-2 может оказывать не прямое повреждающее действие на печень в результате системного воспаления с нарушением иммунной регуляции, гипоксии из-за дыхательной недостаточности, ишемического повреждения из-за коагулопатии или эндотелиита, правожелудочковой недостаточности из-за миокардита, а также ухудшения ранее существовавших заболеваний печени или медикаментозного повреждения печени [17].

Стоит отметить, что пациенты с АИГ чаще нуждались в госпитализации, чем пациенты без заболеваний печени. Не было выявлено увеличения риска перевода в реанимационное отделение или повышения смертности. Независимыми факторами риска смерти у пациентов с АИГ были возраст и исходная тяжесть заболевания печени, но не иммуносупрессивная терапия [21].

В литературе недостаточно информации об особенностях трансплантации печени в период пандемии COVID-19. Необходимо учитывать наличие или давность перенесенного COVID-19 как у доноров, так и у реципиентов. A.V. Kulkarni et al. описали опыт ранней трансплантации печени через 2 и через 4 недели после перенесенной инфекции

COVID-19, что было обусловлено ухудшением заболевания печени. В обоих вариантах доноры и реципиенты перед трансплантацией должны были иметь два отрицательных результата мазка на COVID-19 методом ПЦР с промежутком между ними в 3 дня [22]. Международное общество трансплантации сердца и легких рекомендует подождать не менее 14 дней после первоначального диагноза COVID-19 и двух отрицательных мазков на COVID-19 с интервалом 48 часов перед пересадкой [23].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение показывает течение синдрома перекреста у пациентки, у которой заболевание началось в молодом, работоспособном возрасте. На момент установления диагноза женщина имела развернутую клиническую и лабораторно-инструментальную картину на стадии цирроза печени в исходе АИГ/ПБХ. На фоне терапии, практически постоянной активности заболевания, наличия варикозного расширения вен пищевода 1-й степени пациентка в возрасте 40 лет смогла забеременеть, выносить и родить ребенка. Осенью 2021 г. пациентка переболела тяжелым COVID-19. На фоне основного хронического заболевания течение COVID-19 было тяжелым и длительным. Перенесенный COVID-19 привел к декомпенсации цирроза печени в течение двух месяцев, и пациентке была выполнена ортотопическая трансплантация печени. Восстановление после проведенной операции прошло без осложнений, с положительной клинической и лабораторной динамикой.

Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность врачам гастроэнтерологического и хирургического отделений № 2 ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Литература / References

1. Абдулганиева Д.И., Одинова А.Х., Мухаметова Д.Д., Черемина Н.А. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(28):62–5. [Abdulganieva D.I., Odintsova A. Kh., Mukhametova D.D., Cheremina N.A. Family cases of autoimmune liver disease. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(28):62–5. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-62-65
2. Casas O.Y., Ramirez G.S., Zuluaga J.I., Santos Ó., Maya O.M., Gómez J.H., et al. Autoimmune hepatitis — primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(9):544–52. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.019
3. Zeng Q., Zhao L., Wang C., Gao M., Han X., Chen C., et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: A cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(2):216–21. DOI: 10.1080/00365521.2019.1710766
4. Liu C., Wang Y.L., Yang Y.Y., Zhang N.P., Niu C., Shen X.Z., et al. Novel approaches to intervene gut microbiota in the treatment of chronic liver diseases. *FASEB J*. 2021;35(10):e21871. DOI: 10.1096/fj.202100939R
5. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;179(7):4–51. [Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Salikova S.P., Gubonina I.V., et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical practice guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;179(7):4–51. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
6. Efe C., Dhanasekaran R., Lammert C., Ebik B., Higuera-de la Tijera F., Aloman C., et al. Outcome of COVID-19

- in patients with autoimmune hepatitis: An international multicenter study. *Hepatology*. 2021;73(6):2099–109. *Erratum in: Hepatology*. 2022;75(3):774. DOI: 10.1002/hep.31797
7. Zaky S., Alborai M., El Badry M., Metwally M.A., Abdelaziz A., Fouad Y., et al. Management of liver disease patients in different clinical situations during COVID-19 pandemic. *Egypt Liver J*. 2021;11(1):21. DOI: 10.1186/s43066-021-00091-x
 8. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A., Abd-Elsalam S., Aloman C., Armstrong M.J., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol*. 2021;74(3):567–77. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024
 9. Vuppalanchi V., Gelow K., Green K., Vuppalanchi R., Lammert C. Behaviors, symptoms, and outcomes of North American patients with autoimmune hepatitis during the COVID-19 pandemic. *J Invest Med*. 2021;69(8):1426–33. DOI: 10.1136/jim-2021-001871
 10. Мухаметова Д.Д., Бодрягина Е.С., Одинова А.Х., Купченко Л.М., Шафикова Д.Ф., Фонтенелле Б.М. и др. Клинический случай индукции инфликсимаба у пациента с болезнью Крона и острой новой коронавирусной инфекцией. *Практическая медицина*. 2023;21(3):121–4. [Mukhametova D.D., Bodryagina E.S., Odintsova A. Kh., Kupchenova L.M., Shafikova D.F., Fontenelle B.M., et al. A clinical case of infliximab induction in a patient with Crohn's disease and acute new coronavirus infection. *Practical Medicine*. 2023;21(3):121–4. (In Russ.)].
 11. Нуруллина Г.И., Халфина Т.Н., Исламова Г.М., Сагитова А.С., Краснова Л.А. Клинический случай остро повреждения почек у пациента с COVID-19. *Практическая медицина*. 2022;20(1):129–32. [Nurullina G.I., Khalfina T.N., Islamova G.M., Sagitova A.S., Krasnova L.A. Clinical case of acute kidney injury in a patient with COVID-19. *Practical Medicine*. 2022;20(1):129–32. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-129-132
 12. Hao S.R., Zhang S.Y., Lian J.S., Jin X., Ye C.Y., Cai H., et al. Liver enzyme elevation in coronavirus disease 2019: A multicenter, retrospective, cross-sectional study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(7):1075–83. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000717
 13. Kukla M., Skonieczna-Żydecka K., Kotfis K., Maciejewska D., Loniewski I., Lara L.F., et al. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury – systematic review of the existing literature. *J Clin Med*. 2020;9(5):1420. DOI: 10.3390/jcm9051420
 14. Ridruejo E., Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol*. 2020;19(4):353–8. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.05.001
 15. Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L., et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(4):807–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002
 16. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C., Armstrong M.J., Cargill T., Dhanasekaran R., et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol*. 2020;73(3):705–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.013
 17. Nasa P., Alexander G. COVID-19 and the liver: What do we know so far? *World J Hepatol*. 2021;13(5):522–32. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.522
 18. Исмаилова А.Г., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и прогноз цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):65–80. [Ismailova A.G., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Impact of novel coronavirus infection on the course and prognosis of cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):65–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80
 19. Limon-De La Rosa N., Cervantes-Alvarez E., Navarro-Alvarez N. Increased hepatic expression of SARS-CoV-2 entry points and proinflammatory cytokines in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(1):239–41.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.053
 20. Seow J.J.W., Pai R., Mishra A., Shepherdson E., Lim T.K.H., Goh B.K.P. Single-cell RNA-seq reveals angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 expression in TROP2⁺ liver progenitor cells: Implications in coronavirus disease 2019-associated liver dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:603374. DOI: 10.3389/fmed.2021.603374
 21. Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Захаренко С.М. COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(3):29–34. [Prashnova M.K., Raikhelson K.L., Marchenko N.V., Zakharenko S.M. COVID-19 in patients with primary biliary cholangitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(3):29–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-29-34
 22. Kulkarni A.V., Parthasarathy K., Kumar P., Sharma M., Reddy R., Chaitanya Akkaraju Venkata K., et al. Early liver transplantation after COVID-19 infection: The first report. *Am J Transplant*. 2021;21(6):2279–84. DOI: 10.1111/ajt.16509
 23. Silveira P.G., Mehra M.R., Teuteberg J., Benza R., Benden M.M., Budev M., et al. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. URL: <https://www.inshlt.org/wp-content/uploads/2021/covid-19.pdf>

Сведения об авторах

Одинова Альфия Харисовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: odincovaa@yandex.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Акберова Диляра Рашатовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dile4ek@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бултерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

Information about the authors

Alfiya Kh. Odintsova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: odincovaa@yandex.ru;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Dilyara R. Akberova* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.
Contact information: dile4ek@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Садькова Лейла Равилевна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: s.leila87@icloud.com;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.

Черемина Наталья Александровна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: doctornat@mail.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.

Миннуллин Марсель Мансурович — министр здравоохранения, Министерство здравоохранения Республики Татарстан.

Контактная информация: Marsel.Minnullin@tatar.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 40/11.

Киришин Александр Александрович — заместитель главного врача ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора М.З. Сигала».

Контактная информация: Aleksandr.Kirshin@tatar.ru;
420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-4284>

Габитова Елена Николаевна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: khosheva.el@yandex.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.

Хасаншина Алина Юсуповна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».

Контактная информация: alinahasanshina86@gmail.com;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Leila R. Sadykova — Gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: s.leila87@icloud.com;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.

Natalia A. Cheremina — Gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: doctornat@mail.ru;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.

Marsel M. Minnullin — Minister of Health, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: Marsel.Minnullin@tatar.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 40/11.

Aleksandr A. Kirshin — Deputy Chief Physician, Republican Clinical Oncological Dispensary named after Professor M.Z. Sigal.

Contact information: Aleksandr.Kirshin@tatar.ru;
420029, Kazan, Sibirskiy highroad, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-4284>

Elena N. Gabitova — Gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: khosheva.el@yandex.ru;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.

Alina Yu. Khasanshina — Gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

Contact information: alinahasanshina86@gmail.com;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.

Contact information: diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Поступила: 18.11.2023 Принята: 15.01.2024 Опубликовано: 29.02.2024
Submitted: 18.11.2023 Accepted: 15.01.2024 Published: 29.02.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-76-84>
UDC 616-36-036.17



Thirteen-Year Follow-Up of a Patient with Liver Cirrhosis Resulting from the Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis: Severe COVID-19 and Liver Transplantation

Alfiya Kh. Odintsova¹, Dilyara R. Akberova^{2*}, Leila R. Sadykova¹, Natalia A. Cheremina¹, Marsel M. Minnullin³, Aleksandr A. Kirshin⁴, Elena N. Gabitova¹, Alina Yu. Khasanshina¹, Diana I. Abdulganieva^{1,2}

¹ Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

² Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

³ Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

⁴ Republican Clinical Oncological Dispensary named after Professor M.Z. Sigal, Kazan, Russian Federation

Aim: to present the difficulties of long-term management of a patient with liver cirrhosis in the outcome of overlap syndrome (autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis) who suffered from severe COVID-19 infection.

Key points. The diagnosis of liver cirrhosis as an outcome of overlap syndrome (autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis) was established at the patient's age of 33 years. At the age of 40, the patient became pregnant for the first time, the pregnancy proceeded well, and a cesarean section was performed at 36 weeks. At the age of 45, the patient suffered a severe new coronavirus infection, followed by decompensation of liver cirrhosis, which required liver transplantation 4 months after COVID-19, followed by a favorable postoperative course.

Conclusion. This clinical case demonstrates the successful onset and outcome of pregnancy in a patient with liver cirrhosis in the outcome of overlap syndrome (autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis). The pronounced activity of the disease after severe new coronavirus infection required liver transplantation with successful outcome.

Keywords: autoimmune liver diseases, overlap syndrome, autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, pregnancy in autoimmune liver diseases, liver transplantation, COVID-19

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

For citation: Odintsova A.Kh., Akberova D.R., Sadykova L.R., Cheremina N.A., Minnullin M.M., Kirshin A.A., Gabitova E.N., Khasanshina A. Yu., Abdulganieva D.I. Thirteen-Year Follow-Up of a Patient with Liver Cirrhosis Resulting from the Overlap Syndrome of Autoimmune Hepatitis and Primary Biliary Cholangitis: Severe COVID-19 and Liver Transplantation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-76-84>

Тринадцатилетнее наблюдение за пациенткой с циррозом печени в исходе синдрома перекреста аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита: тяжелый COVID-19 и трансплантация печени

А.Х. Одинцова¹, Д.Р. Акберова^{2*}, Л.Р. Садыкова¹, Н.А. Черемина¹, М.М. Миннуллин³, А.А. Киршин⁴, Е.Н. Габитова¹, А.Ю. Хасаншина¹, Д.И. Абдулганиева^{1,2}

¹ ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

³ Министерство здравоохранения Республики Татарстан, Казань, Российская Федерация

⁴ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора М.З. Сигала», Казань, Российская Федерация

Цель: представить сложности длительного ведения пациентки с циррозом печени в исходе синдрома перекреста аутоиммунного гепатита (АИГ) и первичного билиарного холангита (ПБХ), перенесшей тяжелую инфекцию COVID-19.

Основные положения. Диагноз цирроза печени в исходе перекреста АИГ и ПБХ был установлен в возрасте 33 лет. В возрасте 40 лет пациентка впервые забеременела, беременность протекала благополучно, на 36-й неделе выполнено кесарево сечение. В возрасте 45 лет пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию тяжелого течения с последующей декомпенсацией цирроза печени, что через 4 месяца после COVID-19 потребовало трансплантации печени с последующим благоприятным послеоперационным течением.

Заключение. Клинический случай демонстрирует успешное наступление и исход беременности у пациентки с циррозом печени в исходе синдрома перекреста ПБХ и АИГ. Выраженная активность заболевания после перенесенной новой коронавирусной инфекции привела к трансплантации печени, которая прошла успешно.

Ключевые слова: аутоиммунные заболевания печени, синдром перекреста, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, беременность при аутоиммунных заболеваниях печени, трансплантация печени, COVID-19

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Одинцова А.Х., Акберова Д.Р., Садыкова Л.Р., Черемина Н.А., Миннуллин М.М., Киршин А.А., Габитова Е.Н., Хасаншина А.Ю., Абдулганиева Д.И. Тринадцатилетнее наблюдение за пациенткой с циррозом печени в исходе синдрома перекреста аутоиммунного гепатита и первичного билиарного холангита: тяжелый COVID-19 и трансплантация печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):76–84. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-76-84>

Autoimmune liver diseases are chronic diffuse liver diseases characterized by progressive liver disease and the possible development of serious complications. Autoimmune liver diseases include autoimmune hepatitis (AIH), cholestatic diseases: primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis. In gastroenterology, the combination of AIH and cholestatic liver disease is commonly referred to as overlap syndrome [1–4].

It is known that autoimmune liver diseases can severely worsen the course of a new coronavirus infection [5]. The most vulnerable to the SARS-CoV-2 virus (risk groups) are patients with liver cirrhosis (especially decompensated), with decompensated (progressive) chronic diffuse liver diseases, with autoimmune liver diseases (especially those receiving immunosuppressive therapy), after liver transplantation, with hepatocellular carcinoma, with non-alcoholic fatty liver disease [6–8]. Although the primary clinical manifestations are associated with pulmonary involvement, it is now recognized that COVID-19 is a systemic disease associated with an unpredictable immune response of the human body, leading to activation of the blood coagulation system, multiple organ failure and death [9–11]. It is known that in patients with concomitant chronic parenchymal liver disease, in particular decompensated by liver cirrhosis, COVID-19 infection can be associated with a higher risk of death [12–16] — mortality reaches more than 30 % [8].

Here is a clinical example of a 13-year follow-up of a female patient with a verified diagnosis of AIH/PBC, pregnancy and delivery with a favorable outcome, who suffered a severe course of COVID-19 infection and subsequent liver transplantation.

Clinical observation

Patient L., born in 1976, 46 years old.

The first complaints appeared in 2008 at the age of 32: weakness, rapid fatigue, periodic skin itching. The surrounding people noted the darkening of the skin. A year later (2009) after the first complaints appeared, the woman was hospitalized in the gastroenterological department of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan (Republican Clinical Hospital), where the diagnosis was first established: liver cirrhosis in the outcome of the overlap syndrome (stage 4 PBC and AIH), Child — Pugh class B, minimal activity. The MELD index — 16. Laboratory tests showed the following: alanine aminotransferase — 185 U/L, aspartate aminotransferase — 156 U/L, alkaline phosphatase — 538 U/L, gamma-glutamyl transpeptidase — 663 U/L, cholesterol — 7.18 mmol/L, total bilirubin — 59 mmol/L, direct bilirubin — 55.8 mmol/L, albumin — 31 %, gamma globulins — 25 %, anti-mitochondrial (AMA) and anti-nuclear (ANA) antibodies are positive. Taking into account the history and laboratory changes, the presence of AIH was indicated by the absence of acute viral infection (negative markers of viral hepatitis), the absence of a history of blood transfusions, use of hepatotoxic drugs and alcohol abuse, the presence of elevated levels of gamma globulins, significantly increased activity of alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase, positive autoantibodies (ANA). According to ultrasound of the abdominal organs: the size of the liver is increased. The lower edge of the liver has a rounded shape. The external contours of the organ are uneven. The structure of the liver is heterogeneous due to the presence of regeneration nodes. The echostructure of the liver is

elevated. The echogenicity of the liver is reduced. Splenomegalia. Portal vein — 14 mm, splenic vein — 10 mm. According to the upper endoscopy varicose veins of the esophagus were not detected. Steroids and UDCA therapy were prescribed with positive dynamics. The patient was under constant supervision and treatment.

In 2017, at the age of 40, the patient became pregnant for the first time, pregnancy proceeded satisfactorily. At the 36th week of pregnancy the patient underwent a cesarean section, the child corresponded to the gestational term. After childbirth until 2021, the patient did not go to the gastroenterologist, took steroids and UDCA in a maintenance dose.

In August 2021, the patient admitted to the gastroenterology department of the Republican Clinical Hospital for routine examination and, if necessary, correction of therapy. Laboratory tests the following: alanine aminotransferase — 71 U/L, aspartate aminotransferase — 78 U/L, alkaline phosphatase — 293 U/L, gamma-glutamyl transpeptidase — 216 U/L, cholesterol — 5.6 mmol/L, total bilirubin — 85.9 mmol/L, direct bilirubin — 51.4 mmol/L, total protein — 65 g/L, albumin — 32 %. Endoscopy revealed grade 1 varicose veins of the esophagus (first identified in 2015). Given persistent cytotoxicity, esophageal varices and a MELD score of 18, the patient was placed on the waiting list for liver transplantation.

In October 2021, the patient developed febrile fever up to 39 °C. She was treated symptomatically on her own. On the 10th day of illness, with suspicion of a new coronavirus infection, the patient contacted the Republican Clinical Infectious Diseases Hospital named after A.F. Agafonov, as the high temperature persisted, shortness of breath appeared with little physical activity and a feeling of congestion in the chest.

On admission: body temperature — 38.5 °C, saturation — 86 %, respiratory rate — 22/min, blood pressure — 102/61 mmHg, heart rate and pulse — 86 beats/min. Height — 163 cm, body weight — 54 kg, body mass index — 20.3 kg/m². Skin: darkening of the skin, dry skin, reduced turgor, with scratching on the back, chest, shoulders. Pronounced icterus of the sclera and visible mucous membranes. There was no peripheral edema. The breathing in the lungs was harsh, no wheezing. Heart sounds were rhythmic and muffled. The abdomen was soft, not tense, participated in the act of breathing, and was painless. The liver was enlarged — protruded 2 cm from under the edge of the costal arch. The spleen was not palpable. PCR swab for the COVID-19 pathogen — positive. According to computed tomography (CT) of the chest, there are signs of bilateral polysegmental

pneumonia. In both lungs, areas of infiltration, zonal, linear compaction of the “frosted glass” type were determined. The degree of lung damage is CT-2 (damage to the lung parenchyma up to 40–45 %).

Diagnosis: New coronavirus infection (virus identified) severe: bilateral polysegmental pneumonia, respiratory failure of the 2nd degree, CT-2. Liver cirrhosis as a result of stage 4 PBC overlap syndrome and AIH, Child — Pugh class B, minimal activity. Varicose veins of the esophagus of the 1st degree. Portal gastropathy. Autoimmune thyroiditis. Euthyroidism. Cysts of the right kidney. Urolithiasis, right kidney stone.

On the day of admission, the patient was prescribed respiratory support with low-flow oxygen up to 7 L/min, interleukin-6 blocker olokizumab 192 mg, dexamethasone 20 mg/day, enoxaparin, and therapy for liver cirrhosis. On the 12th day of illness (October 23, 2021), due to the increasing severity of respiratory failure, which required increased respiratory support, with persistent low-grade fever, an increase in the level of C-reactive protein (up to 70 mg/mL) and bilirubin, the patient was transferred to temporary Infectious Diseases Hospital of the Republican Clinical Hospital. According to the CT results (October 23, 2021), negative dynamics were observed: CT signs of viral pneumonia (CT-3), the volume of the lesion on the right — 70 %, on the left — 60 % (Fig. 1).

The patient was transferred to non-invasive artificial ventilation, the interleukin-6 blocker levilimab was administered at a dose of 324 mg intravenously, and therapy with dexamethasone 24 mg, enoxaparin, and pathogenetic therapy for liver cirrhosis was continued. A day later, the patient experienced stable normothermia, respiratory function stabilized, the level of C-reactive protein normalized (4.8 mg/L), and the level of lymphocytes rose to 9.5 %. Subsequently, during therapy, the respiratory function was completely restored, the body temperature did not increase, and the patient was discharged under the supervision of doctors at the place of residence, despite the deterioration of some indicators of the liver condition. Table 1 shows the results of the patient's blood tests during her stay in the temporary infectious diseases hospital of the Republican Clinical Hospital.

During November 2021 — February 2022, there was a gradual deterioration in the patient's condition, which required her hospitalization in the gastroenterology department of the Russian Clinical Hospital on February 25, 2022. Upon admission, she complained of severe weakness, drowsiness, lethargy, increasing jaundice of the

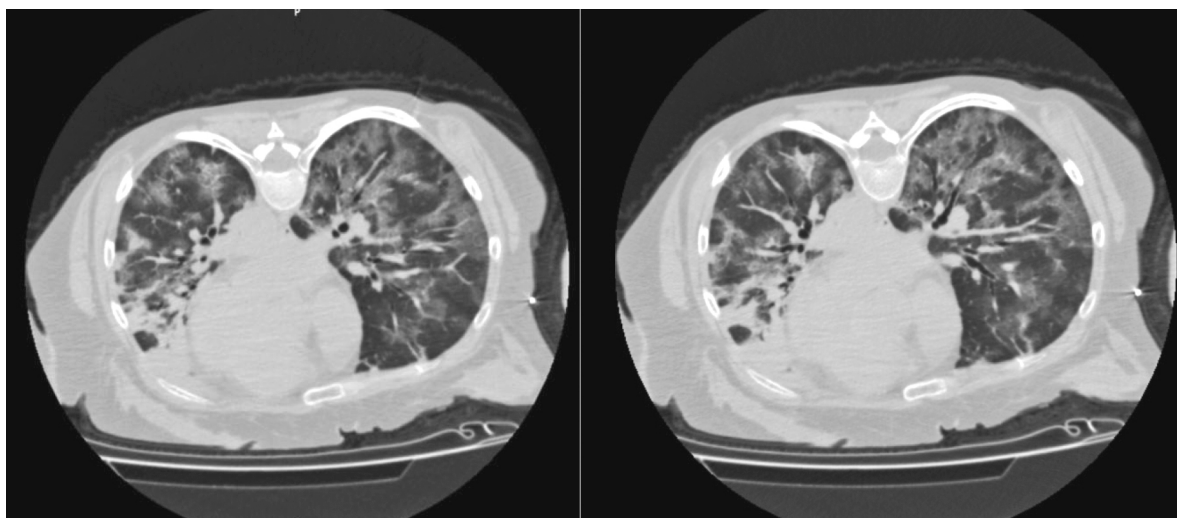


Figure 1. Computed tomography of the lungs of Patient L. (October 23, 2021, 12th day of illness)

Рисунок 1. Компьютерная томография легких пациентки Л. (23.10.2021 г., 12-й день болезни)

Table 1. Dynamics of laboratory parameters of Patient L. during COVID-19 infection

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки Л. во время инфекции COVID-19

Parameter Показатель	October 23, 2021 23.10.2021 г.	October 25, 2021 25.10.2021 г.	November 7, 2021 07.11.2021 г.	Norm Норма
Leukocytes ($\times 10^9/L$) Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	2.5	2.9	6.5	4–9
Hemoglobin, g/L Гемоглобин, г/л	86	84	111	120–140
Platelets, ($\times 10^9/L$) Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	86	94	72	180–400
Lymphocytes, % Лимфоциты, %	4.3	9.5	9.5	18–40
Lymphocytes, ($\times 10^9/L$) Лимфоциты ($\times 10^9/л$)	0.11	0.3	—	1–4.8
Lactate dehydrogenase, U/L Лактатдегидрогеназа, Ед./л	—	652.64	—	55–155
ALT, U/L АЛТ, Ед./л	58	97	204.4	< 40
AST, U/L АСТ, Ед./л	104.3	130.4	97	< 40
Total protein, g/L Белок общий, г/л	—	—	59.9	64–83
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ Общий билирубин, мкмоль/л	76.7	68	118.3	3.5–21
C reactive protein, mg/L С-реактивный белок, мг/л	75	21.2	1.9	< 5
Quick's value, % Протромбин по Квику, %	67	64.2	81	78–142
Albumin, % Альбумин, %	30	29	29	35–50

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase.

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Table 2. Dynamics of laboratory parameters of Patient L. before liver transplantation**Таблица 2.** Динамика лабораторных показателей пациентки Л. перед трансплантацией печени

Parameter Показатель	February 28, 2022 28.02.2022 г.	March 2, 2022 02.03.2022 г.	March 3, 2022 03.03.2022 г.	Norm Норма
ALT, U/L АЛТ, Ед./л	371.5	290.6	230	< 40
AST, U/L АСТ, Ед./л	270.2	140.5	104.5	< 40
Alkaline phosphatase, U/L Щелочная фосфатаза, Ед./л	488.8	382.5	345	35–105
GGTP, U/L ГГТП, Ед./л	328	235.3	201	6–42
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ Общий билирубин, мкмоль/л	340	396.7	216.8	3.5–21
Creatinine, U/L Креатинин, Ед./л	44	55	20	44–80
Urea, mmol/L Мочевина, ммоль/л	3.6	3.3	3.1	2.6–6.7
Total protein, g/L Белок общий, г/л	43.9	33.6	33	64–83

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGTP — gamma-glutamyl transpeptidase.**Примечание:** АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтрансептидаза.

skin and sclera, decreased appetite, and weight loss of 5 kg in 2 months. Objectively: upon admission, the condition was of moderate severity, inhibited. Due to severe weakness, the patient was admitted in a wheelchair. The skin and visible mucous membranes were icteric in color, dry, and there were scratches. Peripheral lymph nodes were not enlarged. Auscultation: breathing is harsh, no wheezing, respiratory rate — 18/min, heart sounds were rhythmic and clear, blood pressure

was 104/70 mmHg, pulse — 68/min. When palpated, the abdomen was soft, painless, and participated in the act of breathing. The liver was compacted, Kurlov dimensions — 10, 9 and 8 cm. The spleen was not enlarged in size.

In the analyzes over time from November 2021, an increase in changes in the biochemical blood test was noted (Table 2).

To the therapy with methylprednisolone 6 mg in the morning, ursodeoxycholic acid 750 mg per

**Figure 2.** Removed liver**Рисунок 2.** Удаленная печень

day, omeprazole 20 mg in the morning, L-ornithine aspartate was added intravenously daily. The patient was in the department and was first on the waiting list for liver transplantation.

On March 3, 2022, orthotopic liver transplantation was performed. The duration of the operation was 7 hours 35 minutes. An upper-median laparotomy was performed with extension to the right to the 12th rib. The liver was mobilized. The right and left hepatic arteries were isolated and crossed at the level of the lobar branches. The hepaticocholedochus was isolated and crossed at the porta hepatis. Hepatectomy was performed with preservation of the retro-hepatic portion of the inferior vena cava. The donor liver was implanted, and vein anastomoses were subsequently formed. Arterial and biliary reconstruction was carried out sequentially. Figure 2 shows the lower surface of the explant with the gallbladder. The consistency of the liver was dense, the surface of the organ was uneven and lumpy. The sizes of regenerated nodes varied from 3 to 10 mm. Between the regenerated nodes there were layers of dense grayish tissue. Macroscopic picture of mono-multibular cirrhosis of the liver. Histological examination revealed portal cirrhosis of the liver.

The postoperative period proceeded without complications. The results of laboratory tests are presented in Table 3.

Diagnosis upon discharge from the surgical department: condition after orthotopic liver transplantation (March 3, 2022) for liver cirrhosis as a result of overlap syndrome (stage 4 PBC and AIH), antibodies to ANA, AMA — positive, Child — Pugh class C, minimal activity. MELD-Na score — 28.8 points (2nd degree esophageal varicose veins, splenomegaly). Normochromic anemia of mild severity. Autoimmune thyroiditis. Euthyroidism. Cysts of the right kidney. Urolithiasis (right kidney stone 6 mm). Hepatic encephalopathy with cognitive impairment. Polyneuropathy (during tacrolimus therapy) in the form of flaccid lower paraparesis. The patient was recommended: observation by a therapist at her place of residence, a gastroenterologist at the Republican Clinical Hospital. Tacrolimus extended-release capsules 10 mg once daily for a week, followed by possible adjustment of immunosuppressive therapy (target tacrolimus concentration in venous blood — 8–12 ng/mL), Mycophenolate mofetil 500 mg twice daily. Prednisolone tablets 5 mg, 4 tablets (20 mg) in the morning after meals, with a dose reduction of 1 tablet per week until completely canceled. Valganciclovir 450 mg once daily for 3 months.

Table 3. Dynamics of laboratory tests of Patient L. after liver transplantation

Таблица 3. Динамика лабораторных исследований пациентки Л. после проведенной трансплантации печени

Parameter Показатель	April 1, 2022 01.04.2022 г.	April 4, 2022 04.04.2022 г.	April 11, 2022 11.04.2022 г.	April 15, 2022 15.04.2022 г.	9 months after transplantation 9 мес. после трансплантации	Norm Норма
ALT, U/L АЛТ, Ед./л	31.9	22.0	14.0	23.8	7	< 40
AST, U/L АСТ, Ед./л	27.2	8.0	13.0	17.1	14	< 40
Alkaline phosphatase, U/L Щелочная фосфатаза, Ед./л	399.4	290.0	172.0	118.3	85	35–105
GGTP, U/L ГГТП, Ед./л	102	67	42	43	14	6–42
Total bilirubin, $\mu\text{mol/L}$ Общий билирубин, мкмоль/л	14.40	14.40	10.20	8.2	8.3	3.5–21
Creatinine, U/L Креатинин, Ед./л	49.3	49.0	50.0	49	88	44–80
Urea, mmol/L Мочевина, ммоль/л	1.9	0.8	2.7	4.3	3.6	2.6–6.7
Potassium, mmol/L Калий, ммоль/л	3.39	3.60	4.30	4.11	3.78	3.4–5.4
Total protein, g/L Белок общий, г/л	49.30	50.30	56.90	60.1	70	64–83
Sodium, mmol/L Натрий, ммоль/л	136	148	147	141	142	130–156

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGTP — gamma-glutamyl transpeptidase.

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспаратаминотрансфераза; ГГТП — гамма-глутамилтранспептидаза.

After liver transplantation the patient notes positive dynamics: improvement of well-being, good mood, absence of weakness and itching. The patient has more energy for her family, time for a new hobby, and she plans to go back to work in the near future. Monthly controls the level of tacrolimus — range from 5.1 to 5.4 ng/mL.

Discussion

Management of patients with autoimmune liver diseases during the SARS-CoV-2 pandemic is challenging. The liver is one of the targets of COVID-19 infection and the mechanism of liver damage is multifactorial [17, 18]. COVID-19 infection is known to impair liver function even in individuals without pre-existing organ damage, which represents a poor prognosis factor in previously healthy patients [18].

One of the predictors of an unfavorable course of COVID-19 is liver cirrhosis. SARS-CoV-2 has direct hepatotoxicity and enters the liver through cholangiocytes or through translocation from the intestine. Liver cells with cirrhosis express more receptors for SARS-CoV-2 than normal liver cells [19]. These receptors are expressed in large quantities in hepatocyte precursor cells, which in turn are responsible for liver regeneration in cirrhosis [20]. SARS-CoV-2 may cause indirect liver damage through systemic inflammation with immune dysregulation, hypoxia due to respiratory failure, ischemic injury due to coagulopathy or endotheliitis, right ventricular failure due to myocarditis, and worsening of pre-existing liver disease or drug-induced liver damage [17].

It is worth noting that patients with AIH needed hospitalization more often than patients without liver disease. But there was no increase in the risk of transfer to the intensive care unit or an increase in the number of deaths. The age and initial severity of liver disease were independent risk factors for death in patients with AIH, but not immunosuppressive therapy [21].

There is insufficient information in the literature about the features of liver transplantation during

the COVID-19 pandemic. It is necessary to consider the presence or duration of COVID-19 in both donors and recipients. A.V. Kulkarni et al. described the experience of early liver transplantation 2 and 4 weeks after COVID-19 infection, which was due to worsening liver disease. In both options, donors and recipients before transplantation were required to have 2 negative smear results for COVID-19 using the PCR method with an interval of 3 days between them [22]. The International Society for Heart and Lung Transplantation recommends waiting at least 14 days after the initial diagnosis of COVID-19 and two negative swabs for COVID-19 with an interval of 48 hours before transplantation [23].

Conclusion

The presented clinical observation shows the course of overlap syndrome in a patient whose disease began at a young, working age. At the time of diagnosis, she had a detailed clinical and laboratory-instrumental picture at the stage of cirrhosis in the outcome of AIH/PBC.

Against the background of therapy, almost constant disease activity, and the presence of stage 1 varicose vein disease, the patient, aged 40 years, was able to become pregnant, carry and give birth to a child. In the fall of 2021, the patient suffered from severe COVID-19. Against the background of the underlying chronic disease, the course of COVID-19 was severe and long-lasting. The experience of COVID-19 led to decompensation of cirrhosis within two months, and the patient underwent orthotopic liver transplantation. Recovery after the operation was without complications, with positive clinical and laboratory dynamics.

Acknowledgments

We express our gratitude to the doctors of the gastroenterological and surgical departments of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.

References / Литература

1. Абдулганиева Д.И., Одинова А.Х., Мухаметова Д.Д., Черемина Н.А. Семейные случаи аутоиммунных заболеваний печени. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(28):62–5. [Abdulganieva D.I., Odintsova A. Kh., Mukhametova D.D., Cheremina N.A. Family cases of autoimmune liver disease. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(28):62–5. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-28-62-65
2. Casas O.Y., Ramirez G.S., Zuluaga J.I., Santos Ó., Maya O.M., Gómez J.H., et al. Autoimmune hepatitis — primary biliary cholangitis overlap syndrome. Long-term outcomes of a retrospective cohort in a university hospital. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(9):544–52. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2018.05.019
3. Zeng Q., Zhao L., Wang C., Gao M., Han X., Chen C., et al. Relationship between autoimmune liver disease and autoimmune thyroid disease: A cross-sectional study. *Scand J Gastroenterol*. 2020;55(2):216–21. DOI: 10.1080/00365521.2019.1710766
4. Liu C., Wang Y.L., Yang Y.Y., Zhang N.P., Niu C., Shen X.Z., et al. Novel approaches to intervene gut microbiota in the treatment of chronic liver diseases. *FASEB J*. 2021;35(10):e21871. DOI: 10.1096/fj.202100939R
5. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;179(7):4–51. [Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Ped V.I., Sas E.I., Salikova S.P., Gubonina I.V., et al. Management of patients with digestive diseases during the COVID-19 pandemic: Clinical practice guidelines by the Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Experi-*

- mental and Clinical Gastroenterology. 2020;179(7):4–51. (In Russ.]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51
6. Efe C., Dhanasekaran R., Lammert C., Ebik B., Higuera-de la Tijera F., Aloman C., et al. Outcome of COVID-19 in patients with autoimmune hepatitis: An international multicenter study. *Hepatology*. 2021;73(6):2099–109. *Erratum in: Hepatology*. 2022;75(3):774. DOI: 10.1002/hep.31797
 7. Zaky S., Alborai M., El Badry M., Metwally M.A., Abdelaziz A., Fouad Y., et al. Management of liver disease patients in different clinical situations during COVID-19 pandemic. *Egypt Liver J*. 2021;11(1):21. DOI: 10.1186/s43066-021-00091-x
 8. Marjot T., Moon A.M., Cook J.A., Abd-Elsalam S., Aloman C., Armstrong M.J., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol*. 2021;74(3):567–77. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.024
 9. Vuppalanchi V., Gelow K., Green K., Vuppalanchi R., Lammert C. Behaviors, symptoms, and outcomes of North American patients with autoimmune hepatitis during the COVID-19 pandemic. *J Investig Med*. 2021;69(8):1426–33. DOI: 10.1136/jim-2021-001871
 10. Мухаметова Д.Д., Бодрягина Е.С., Одинцова А.Х., Купченко Л.М., Шафикова Д.Ф., Фонтенелле Б.М. и др. Клинический случай индукции инфликсимаба у пациента с болезнью Крона и острой новой коронавирусной инфекцией. *Практическая медицина*. 2023;21(3):121–4. [Mukhametova D.D., Bodryagina E.S., Odintsova A.Kh., Kupchenova L.M., Shafikova D.F., Fontenelle B.M., et al. A clinical case of infliximab induction in a patient with Crohn's disease and acute new coronavirus infection. *Practical Medicine*. 2023;21(3):121–4. (In Russ.)].
 11. Нуруллина Г.И., Халфина Т.Н., Исламова Г.М., Сагитова А.С., Краснова Л.А. Клинический случай острого повреждения почек у пациента с COVID-19. *Практическая медицина*. 2022;20(1):129–32. [Nurullina G.I., Khalfina T.N., Islamova G.M., Sagitova A.S., Krasnova L.A. Clinical case of acute kidney injury in a patient with COVID-19. *Practical Medicine*. 2022;20(1):129–32. (In Russ.)]. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-1-129-132
 12. Hao S.R., Zhang S.Y., Lian J.S., Jin X., Ye C.Y., Cai H., et al. Liver enzyme elevation in coronavirus disease 2019: A multicenter, retrospective, cross-sectional study. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(7):1075–83. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000717
 13. Kukla M., Skonieczna-Żydecka K., Kotfis K., Maciejewska D., Łoniewski I., Lara L.F., et al. COVID-19, MERS and SARS with concomitant liver injury – systematic review of the existing literature. *J Clin Med*. 2020;9(5):1420. DOI: 10.3390/jcm9051420
 14. Ridruejo E., Soza A. The liver in times of COVID-19: What hepatologists should know. *Ann Hepatol*. 2020;19(4):353–8. DOI: 10.1016/j.aohp.2020.05.001
 15. Wang Y., Liu S., Liu H., Li W., Lin F., Jiang L., et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(4):807–16. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.002
 16. Moon A.M., Webb G.J., Aloman C., Armstrong M.J., Cargill T., Dhanasekaran R., et al. High mortality rates for SARS-CoV-2 infection in patients with pre-existing chronic liver disease and cirrhosis: Preliminary results from an international registry. *J Hepatol*. 2020;73(3):705–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.05.013
 17. Nasa P., Alexander G. COVID-19 and the liver: What do we know so far? *World J Hepatol*. 2021;13(5):522–32. DOI: 10.4254/wjh.v13.i5.522
 18. Исмаилова А.Г., Масленников Р.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение и прогноз цирроза печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):65–80. [Ismailova A.G., Maslennikov R.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Impact of novel coronavirus infection on the course and prognosis of cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):65–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-65-80
 19. Limon-De La Rosa N., Cervantes-Alvarez E., Navarro-Alvarez N. Increased hepatic expression of SARS-CoV-2 entry points and proinflammatory cytokines in cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(1):239–41.e3. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.08.053
 20. Seow J.J.W., Pai R., Mishra A., Shepherdson E., Lim T.K.H., Goh B.K.P. Single-cell RNA-seq reveals angiotensin-converting enzyme 2 and transmembrane serine protease 2 expression in TROP2⁺ liver progenitor cells: Implications in coronavirus disease 2019-associated liver dysfunction. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:603374. DOI: 10.3389/fmed.2021.603374
 21. Прашнова М.К., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Захаренко С.М. COVID-19 у пациентов с первичным билиарным холангитом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(3):29–34. [Prashnova M.K., Raikhelson K.L., Marchenko N.V., Zakharenko S.M. COVID-19 in patients with primary biliary cholangitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(3):29–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-3-29-34
 22. Kulkarni A.V., Parthasarathy K., Kumar P., Sharma M., Reddy R., Chaitanya Akkaraju Venkata K., et al. Early liver transplantation after COVID-19 infection: The first report. *Am J Transplant*. 2021;21(6):2279–84. DOI: 10.1111/ajt.16509
 23. Silveira P.G., Mehra M.R., Teuteberg J., Benza R., Benden M.M., Budev M., et al. Guidance from the International Society of Heart and Lung Transplantation regarding the SARS CoV-2 pandemic. URL: <https://www.inshlt.org/wp-content/uploads/2021/covid-19.pdf>

Information about the authors

Alfiya Kh. Odintsova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Gastroenterology Department, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: odincovaa@yandex.ru;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Dilyara R. Akberova* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.
Contact information: dile4ek@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

Сведения об авторах

Одинцова Альфия Харисовна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: odincovaa@yandex.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1270-5457>

Акберова Дилара Рашатовна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: dile4ek@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0109-0509>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Leila R. Sadykova — Gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: s.leila87@icloud.com;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.

Natalia A. Cheremina — Gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: doctornat@mail.ru;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.

Marsel M. Minnullin — Minister of Health, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: Marsel.Minnullin@tatar.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 40/11.

Aleksandr A. Kirshin — Deputy Chief Physician, Republican Clinical Oncological Dispensary named after Professor M.Z. Sigal.
Contact information: Aleksandr.Kirshin@tatar.ru;
420029, Kazan, Sibirskiy highroad, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-4284>

Elena N. Gabitova — Gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: khosheva.el@yandex.ru;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.

Alina Yu. Khasanshina — Gastroenterologist at the Department of Gastroenterology, Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan.
Contact information: alinahasanshina86@gmail.com;
420064, Kazan, Orenburgskiy highroad, 138.

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University.
Contact information: diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Садькова Лейла Равиловна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: s.leila87@icloud.com;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.

Черемина Наталья Александровна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: doctornat@mail.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.

Миннуллин Марсель Мансурович — министр здравоохранения, Министерство здравоохранения Республики Татарстан.
Контактная информация: Marsel.Minnullin@tatar.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 40/11.

Кишин Александр Александрович — заместитель главного врача ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан им. профессора М.З. Сигала».
Контактная информация: Aleksandr.Kirshin@tatar.ru;
420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3322-4284>

Габитова Елена Николаевна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: khosheva.el@yandex.ru;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.

Хасаншина Алина Юсуповна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии ГАУЗ «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан».
Контактная информация: alinahasanshina86@gmail.com;
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, 138.

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7069-2725>

Submitted: 18.11.2023 Accepted: 15.01.2024 Published: 29.02.2024
Поступила: 18.11.2023 Принята: 15.01.2024 Опубликовано: 29.02.2024



Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов)

М.Ю. Надинская^{1*}, М.В. Маевская¹, И.Г. Бакулин², Е.Н. Бессонова³, А.О. Буеверов^{1,4}, М.С. Жаркова¹, С.В. Оковитый⁵, А.С. Островская¹, К.А. Гуляева¹, В.Т. Ивашкин¹

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

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

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГАОУ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. У пациентов с циррозом печени в результате нарушения процессов обезвреживания аммиака и портосистемного шунтирования крови может развиваться гипераммониемия, которая наиболее часто ассоциирована с печеночной энцефалопатией и саркопенией. На сегодняшний день остаются вопросы по диагностике гипераммониемии и влиянию гипоаммониемической терапии на исходы заболевания.

Материалы и методы. Российское общество по изучению печени объединило семь экспертов в области изучения цирроза печени и ведения пациентов с этим заболеванием для вынесения аргументированных рекомендаций и положений по проблеме «Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией».

Результаты. Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу, определение наиболее актуальных проблем осуществляли по принципу PICO (patient or population, intervention, comparison, outcome). Эксперты сформулировали шесть актуальных для клинической практики вопросов и дали на них аргументированные ответы, оформленные как «рекомендации и положения для клинической практики» с комментариями на основе доказательной медицины. В основу формулировки вопросов, рекомендаций и положений лег критический анализ медицинской литературы, найденной по ключевым словам в англоязычных и русскоязычных базах данных. Объединить сформулированные вопросы можно в четыре категории: печеночная энцефалопатия, саркопения, гипераммониемия, гипоаммониемическая терапия.

Выводы. Результаты работы экспертов имеют прямое отношение к качественному ведению пациентов с циррозом печени, сформулированные ими рекомендации и положения могут использоваться в клинической практике.

Ключевые слова: PICO, методы измерения аммиака, гипераммониемия, печеночная энцефалопатия, саркопения, лечение гипераммониемии, лактулоза, рифаксимин, L-орнитин-L-аспартат, LOLA, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, BCAA

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буеверов А.О., Жаркова М.С., Оковитый С.В., Островская А.С., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>

Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement)

Maria Yu. Nadinskaia^{1*}, Marina V. Maevskaya¹, Igor G. Bakulin², Elena N. Bessonova³, Alexey O. Bueverov^{1,4}, Maria S. Zharkova¹, Sergey V. Okovityi⁵, Anna S. Ostrovskaya¹, Kseniya A. Gulyaeva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Introduction. In cirrhotic patients, hyperammonemia develops due to impaired ammonia detoxification and porto-systemic blood shunting and is most commonly associated with hepatic encephalopathy and sarcopenia. Currently, there are questions regarding the diagnosis of hyperammonemia and the effect of ammonia-lowering therapy on disease outcomes.

Materials and methods. The Russian Scientific Liver Society selected a panel of seven experts in liver cirrhosis research and management of patients with this disease to make reasoned statements and recommendations on the issue of diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and sarcopenia.

Results. The Delphi panel identified the most relevant topics, in the form of PICO questions (patient or population, intervention, comparison, outcome). The Delphi panel made six questions relevant to clinical practice and gave reasoned answers, framed as 'clinical practice recommendations and statements' with evidence-based comments. The questions and statements were based on the search and critical analysis of medical literature by keywords in English- and Russian-language databases. The formulated questions could be combined into four categories: hepatic encephalopathy, sarcopenia, hyperammonemia, and ammonia-lowering therapy.

Conclusions. The results of the experts' work are directly relevant to the quality management of patients with liver cirrhosis, and their recommendations and statements can be used in clinical practice.

Keywords: PICO, ammonia measurement methods, hyperammonemia, hepatic encephalopathy, sarcopenia, hyperammonemia treatment, lactulose, rifaximin, L-ornithine-L-aspartate, LOLA, branched-chain amino acids, BCAA

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

For citation: Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., Okovityi S.V., Ostrovskaya A.S., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T. Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>

Введение

Аммиак — это токсичное вещество, большая часть которого присутствует в крови в ионизированной форме (NH_4^+). У здорового человека натощак отмечаются лишь небольшие его концентрации в крови (от 8 до 60 мкмоль/л). Необходимо отметить, что верхняя граница референсных значений концентрации аммиака в крови не определена международными стандартами и может варьироваться в зависимости от места забора крови (артериальная, венозная, капиллярная кровь) и метода лабораторной диагностики [1].

Цирроз печени (ЦП) характеризуется фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов, представляя собой финальную стадию большинства диффузных болезней печени. Гипераммониемия возникает в ходе течения цирроза и обусловлена нарушением процессов обезвреживания аммиака в печени и портосистемным шунтированием крови. В клинических исследованиях у пациентов с ЦП гипераммониемией обычно обозначается концентрация аммиака венозной крови > 50 мкмоль/л [2–4] или > 60 мкмоль/л [5, 6] и концентрация аммиака в артериальной крови > 60 мкмоль/л [7].

Примерно у трети пациентов с ЦП летальный исход ассоциирован непосредственно с его осложнениями [8]. Одним из наиболее частых осложнений

цирроза, обусловленных гипераммониемией, служит печеночная энцефалопатия (ПЭ): явная форма на момент дебюта ЦП диагностируется у 10–20 % [9–12], у 30–40 % развивается в течение заболевания и служит признаком декомпенсации [13–16]; скрытая форма диагностируется у 20–80 % пациентов в зависимости от метода выявления [17–21].

Другим частым осложнением цирроза является саркопения: ее распространенность составляет 25–70 %, увеличиваясь с тяжестью цирроза [22–24]. У пациентов с ЦП в скелетных мышцах происходит обезвреживание аммиака, поэтому саркопения является фактором риска ПЭ [25, 26]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано, что гипераммониемия может усугублять саркопению [27].

Примерно у каждого четвертого пациента с циррозом ПЭ и саркопения диагностируются одновременно [28, 29]. Это сочетание является неблагоприятным: оба состояния усиливают друг друга, формируя *circulus vitiosus* (порочный круг), и оказывают негативный синергетический эффект на качество жизни и прогноз пациентов [30].

В последние годы проведены исследования, в которых показана прогностическая роль гипераммониемии у пациентов с ЦП: повышенная концентрация аммиака определена как независимый фактор риска госпитализации, развития осложнений, летального исхода [31, 32].

Однако в настоящий момент не определено: необходимо ли измерять концентрацию аммиака пациентам с ПЭ и/или саркопенией перед назначением патогенетической гипоаммониемической терапии; существуют ли альтернативные варианты лечения этих осложнений; как влияет назначение гипоаммониемической терапии на исходы; каким способом оптимально измерять концентрацию аммиака и некоторые другие.

Ответы на эти вопросы имеют прямое отношение к качественному ведению пациентов с ЦП в клинической практике. Объединить эти вопросы можно в четыре категории: печеночная энцефалопатия, саркопения, гипераммониемия, гипоаммониемическая терапия.

Материалы и методы

Российское общество по изучению печени (РОПИП) объединило экспертов в области изучения ЦП и ведения пациентов с этим заболеванием для вынесения аргументированных положений и рекомендаций по проблеме «Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени и его осложнениями».

В состав экспертов вошли семь специалистов: из них шесть гепатологов/гастроэнтерологов, причём занимающихся ведением пациентов с ЦП, в том числе в листе ожидания трансплантации печени и в посттрансплантационном периоде, и один клинический фармаколог. Из шести гепатологов/гастроэнтерологов три специалиста вовлечены в научные исследования по изучению роли гипераммониемии при заболеваниях печени, один специалист имеет большой опыт в сравнении диагностической точности определения аммиака в крови различными методами. Все эксперты имеют ученую степень, большой практический опыт ведения пациентов с ЦП и его разнообразными осложнениями.

Все участники представленного соглашения приняли участие в обсуждении всех вопросов диагностического и прогностического значения гипераммониемии у пациентов с ЦП. Первая встреча экспертов состоялась в очном формате для того, чтобы сформулировать наиболее актуальные для клинической практики вопросы с применением методологии PICO.

Цель вопроса по методу PICO: актуализировать проблемы пациента или популяции (patient or population), какого-либо вмешательства или метода (intervention), провести сравнение, если это применимо (comparison), и обсудить результат (outcome).

После того как вопросы были сформулированы, они обсуждались экспертами в онлайн-формате, часть вопросов была модифицирована, в итоге вопросы были согласованы. Ответы на вопросы были подготовлены в виде рекомендаций и положений и обоснованы экспертами в рамках доказательной медицины.

Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу. Для одобрения положений экспертами применялись следующие правила: если положение одобрено менее чем 50 % экспертов, оно пересмотрено и повторно представлено для обсуждения и голосования; если положение одобрено 50–75 % экспертов, оно было доработано, обсуждено и принято без повторного голосования; если положение одобрено 75–90 % экспертов, оно принято с учетом комментариев; если положение одобрено более 90 % экспертов, то оно принято с минимальными правками.

Все положения обсуждались в трех раундах голосования и на двух онлайн-встречах, в результате чего эксперты пришли к консенсусу, то есть все положения были обсуждены, скорректированы и единогласно одобрены.

Расширенный литературный поиск осуществлялся на английском языке по следующим ключевым словам: hyperammonemia or hepatic encephalopathy or cognitive disorders and liver cirrhosis or liver disease; ammonia level measurement and liver cirrhosis; ammonia level measurement and cognitive disorders or psychiatric disorders or encephalopathy; ammonia-lowering therapy and hepatic encephalopathy and outcome or improvement or clinical course and liver cirrhosis; ammonia level measurement and sarcopenia; hepatic encephalopathy and sarcopenia; ammonia-lowering therapy and sarcopenia and outcome or improvement or clinical course and liver cirrhosis; prognostic role of ammonia and liver cirrhosis. Поиск опубликованных статей проводился в следующих международных базах данных: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Embase, Cochrane Database, поиск проводимых актуальных исследований — на сайте ClinicalTrials.gov.

Расширенный литературный поиск осуществлялся на русском языке по следующим ключевым словам: гипераммониемия или печеночная энцефалопатия или когнитивные нарушения и цирроз печени или болезни печени; измерение уровня аммиака и цирроз печени; измерение уровня аммиака и когнитивные нарушения или психические нарушения или энцефалопатия; гипоаммониемическая терапия и печеночная энцефалопатия и исходы или улучшение клинического течения и цирроз печени; измерение уровня аммиака и саркопения; печеночная энцефалопатия и саркопения; гипоаммониемическая терапия и саркопения и исходы или улучшение или клиническое течение и цирроз печени; прогностическое значение гипераммониемии и цирроз печени. Для поиска использовались следующие базы данных: электронный ресурс «Рубрикатор клинических рекомендаций МЗ РФ», eLibrary, RusMed.

Форма работы экспертов: сформулировать вопросы по методу PICO, вынести положения по каждому вопросу и аргументировать их с применением правил доказательной медицины, прийти

к консенсусу с применением упрощенного дельфийского метода.

Уровень доказательности оценивался по критериям оксфордского центра доказательной медицины [33] и правилам, разработанным для одобрения клинических рекомендаций, МЗ РФ (табл. 1 и 2)¹.

В данном документе обсуждаются только лекарственные препараты с гипоаммониемическим действием, которые зарегистрированы в Российской Федерации и упоминаются в клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации «Цирроз и фиброз печени» (ID 715, 2021 год утверждения)².

Вопросы и положения, рекомендации

Необходимо ли измерять уровень аммиака в крови пациентам с ЦП и ПЭ, чтобы назначить гипоаммониемическую терапию?

Рекомендация. Пациентам с ЦП и любой формой ПЭ (скрытая или явная) не нужно измерять уровень аммиака в крови, чтобы назначить гипоаммониемическую терапию, поскольку гипераммониемия — центральное патогенетическое звено данного осложнения.

(УДД — 3, сильная рекомендация, 100 % согласие)

Таблица 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации

УДД	Расшифровка	
	Для методов диагностики (диагностических вмешательств)	Для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Примечание: УДД — уровень достоверности доказательств.

Патофизиологической основой ПЭ является некроз или функциональная недостаточность гепатоцитов, приводящая к снижению детоксицирующей функции печени и накоплению в системном кровотоке токсичных веществ, которые, проникая

через гематоэнцефалический барьер в головной мозг, вызывают дисфункцию центральной нервной системы [34]. Другим патофизиологическим механизмом развития ПЭ у пациентов с ЦП и клинически значимой портальной гипертензией служат

¹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации» (Зарегистрирован 08.05.2019 г. № 54588) с изменениями в приложениях № 1, 2 и 3 от 23 июня 2020 г. № 617-н <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201905080038?index=13> (дата обращения: 14.08.2023 г.).

² Клинические рекомендации. Цирроз и фиброз печени. Одобрено Научно-практическим Советом МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1 (дата обращения: 14.08.2023 г.).

Таблица 2. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

Примечание: УУР — уровень убедительности рекомендаций.

естественные или хирургически сформированные портосистемные шунты, через которые токсины, образующиеся в желудочно-кишечном тракте, минуя печень, попадают в системный кровоток. В патогенезе ПЭ рассматривается участие и других факторов, таких как нейровоспаление; изменение нейротрансмиссии, передачи сигналов желчных кислот, микробиома; избыток марганца и некоторые другие, но до сих пор ключевым фактором в патогенезе ПЭ считается гипергаммониемия [35].

Впервые роль аммиака в патогенезе энцефалопатии после наложения портосистемного шунта была продемонстрирована 130 лет назад в Императорском институте экспериментальной медицины в России группой физиологов во главе с И.П. Павловым и М.В. Ненцким. У собак после наложения фистулы Экка (шунт между воротной и нижней полой венами) изменялось поведение и развивались неврологические симптомы, усиливающиеся после кормления их мясной пищей, при этом концентрация солей аммония в моче повышалась [36, 37]. Результаты этих экспериментов позволили предположить, что аммиак может играть центральную роль в развитии комплекса нервно-психических симптомов, впоследствии названного ПЭ.

Проведенные в последующие годы исследования подтвердили это предположение: у пациентов с ЦП и ПЭ была обнаружена повышенная концентрация аммиака в крови [38, 39]. Несмотря на то что у части пациентов с явной ПЭ концентрация аммиака может находиться в пределах референсных значений [40, 41] и диапазоны концентраций аммиака при разных стадиях ПЭ перекрываются [42], установлена прямая корреляция между степенью гипергаммониемии и тяжестью ПЭ [31, 43, 44], а снижение содержания аммиака ассоциируется с клиническим улучшением [39, 45, 46].

Основные причины гипергаммониемии у пациентов с ЦП: потеря функционирующих перипортальных гепатоцитов, в которых происходит обезвреживание аммиака до конечного продукта — мочевины,

выводимой из организма через почки [47], снижение способности перивенозных гепатоцитов связывать аммиак с образованием глутамина [48].

Роль гипергаммониемии в изменении функционирования центральной нервной системы доказана в экспериментальных и патоморфологических исследованиях: основное повреждение развивается в астроцитах, которые играют решающую роль во многих аспектах физиологии головного мозга, включая метаболизм аммиака, поглощение нейротрансмиттеров, удаление свободных радикалов, высвобождение нейротрофических факторов, поддержание функционирования синапсов [44].

В последние годы появились публикации, в которых предлагается измерение концентрации аммиака в крови пациентам с ПЭ для подтверждения диагноза, прогнозирования развития осложнений и разработки новых методов лечения [34, 49]. Однако на данный момент недостаточно данных, подтверждающих эффективность измерения аммиака всем пациентам с ЦП и признаками энцефалопатии в рутинной клинической практике для улучшения клинических исходов.

В каких случаях пациентам с ЦП и признаками энцефалопатии необходимо измерять концентрацию аммиака в крови?

Рекомендация. Пациентам с ЦП и диагностически неясной энцефалопатией рекомендуется измерять уровень аммиака в крови в рамках дифференциального диагноза измененного сознания. (УДД — 3, сильная рекомендация, 100 % согласие)

При появлении признаков измененного сознания у пациента с ЦП должно проводиться стандартизованное диагностическое обследование мультидисциплинарной командой [33, 50]. Причинами измененного сознания могут быть внепеченочные состояния, которые вызывают или усугубляют симптомы ПЭ — так называемые провоцирующие факторы. К ним относятся хорошо известные

факторы: инфекции (пневмония, мочевиная инфекция, спонтанный бактериальный перитонит, сепсис, острый гастроэнтерит и другие) [51], желудочно-кишечные кровотечения [52], запор, избыточное расщепление глутамина глутаминазами тонкой кишки [53], дегидратация, гипонатриемия [54], гипокалиемия [55, 56], неконтролируемое использование диуретиков, употребление алкоголя [57], прием бензодиазепинов, избыточное употребление белка [58, 59] и факторы, роль которых в развитии ПЭ активно обсуждается в последние годы: потеря скелетной мышечной массы (саркопения) [29, 60] и наложение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта [61–63].

Провоцирующие факторы ПЭ у пациента с ЦП могут встречаться изолированно или в различных сочетаниях и сопровождаются гипераммониемией. Все они при появлении признаков ПЭ должны исключаться на основании стандартного клинического и лабораторного обследования. Мероприятия, направленные на устранение/коррекцию этих факторов, в комбинации с гипоаммониемической терапией сопровождаются клиническим улучшением ПЭ [64–67].

В случаях неэффективности такого подхода целесообразно измерение концентрации аммиака: высокая концентрация требует модификации гипоаммониемической терапии (увеличения дозы, применения комбинированных схем лечения) и активного поиска не устраненных провоцирующих факторов; нормальная концентрация требует поиска альтернативных причин изменения сознания.

Отдельную группу причин изменения сознания у пациента с ЦП образуют факторы, которые обладают сильным самостоятельным влиянием на центральную нервную систему (без участия печеночной недостаточности и портосистемного шунтирования крови). Среди них рассматриваются: внутричерепные поражения (субдуральная гематома, внутричерепное кровоизлияние, опухоль, инсульт, абсцесс), воспалительные заболевания центральной нервной системы (менингит, энцефалит), метаболическая энцефалопатия (сахарный диабет, тяжелая анемия), энцефалопатия Вернике, прием психоактивных веществ (нейролептики, седативные средства, антидепрессанты) [64, 68–70].

В таких случаях измерение концентрации аммиака может быть полезным: его уровень в пределах референсных значений требует активного поиска иных (не ПЭ) причин измененного сознания в рамках дифференциального диагноза.

Необходимо помнить о внепеченочных причинах гипераммониемии, которые необходимо исключать в случае отсутствия провоцирующих факторов или неэффективности адекватной гипоаммониемической терапии [1].

Какой метод определения концентрации аммиака в крови наиболее предпочтителен в рутинной клинической практике?

Положение. Наиболее предпочтительным методом исследования концентрации аммиака является его определение в капиллярной крови с помощью экспресс-метода.

(УДД — 3, 100 % согласие)

Все используемые в настоящее время методы для определения концентрации аммиака в крови можно разделить на две группы: традиционные и экспресс-методы.

Традиционные лабораторные методы исследования уровня аммиака в крови сложны в выполнении, затратны по времени и включают в себя несколько этапов: выделение аммиака из образца, улавливание аммиака с последующим его количественным определением титрованием, колориметрическим/флуориметрическим, электродным или ферментативными методами [71].

Первым фактором, ограничивающим использование этих методов в рутинной клинической практике, служит необходимость стандартного выполнения большого количества сложных технических условий: необходимость забора крови в охлажденную вакуумную пробирку с антикоагулянтом, немедленное помещение образца на лед, центрифугирование в холодильнике и целого ряда других. При этом уровни аммиака в плазме цельной крови, поддерживаемые при 4 °C, остаются стабильными менее 1 часа. Если измерение концентрации не проведено немедленно, образцы необходимо заморозить, в противном случае сохраняющийся метаболизм эритроцитов и тромбоцитов *in vitro* приведет к повышению концентрации аммиака [72, 73]. В каждой лаборатории принят свой стандарт протокола исследования, что приводит к получению различных результатов, как это произошло в одном из недавно опубликованных исследований [74]. Образцы венозной крови, взятые у пациентов с ЦП и ПЭ, помещались в охлажденную пробирку, центрифугировались в холодильнике, далее были разделены на две части для определения уровней аммиака на месте и отправки в централизованную лабораторию, для чего образцы замораживались при температуре –70 °C и хранились при той же или более низкой температуре в морозильной камере. Исследование проводилось в нескольких центрах, и каждая из локальных лабораторий следовала своему протоколу исследования. В результате этого концентрации аммиака, измеренные в локальных лабораториях и в централизованной различались, что вызвало искажение результатов исследования [74].

Другими ограничениями традиционных методов являются небольшая доступность в централизованных и коммерческих лабораториях и необходимость длительного ожидания от момента забора крови до получения результата (от 24 часов и более).

В настоящее время в Российской Федерации доступен экспресс-метод определения концентрации

аммиака в крови с помощью портативного прибора PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY Factory, Inc., Япония)³. Этот метод как альтернатива традиционным методам появился в 1992 г. Экспресс-метод принадлежит к методам «сухой химии», для исследования требуется реагентная одноразовая тест-полоска AMMONIA TEST KIT II (ARKRAY Factory, Inc., Япония)⁴, на которую наносится одна капля цельной крови (для забора необходимого объема (20 мкл) прилагается микрокапилляр); ион аммония в образце крови превращается в газообразный аммиак в тест-полоске и диффундирует на индикаторный слой, по интенсивности изменения цвета окрашивания которого с помощью отражательной фотометрии рассчитывается концентрация аммиака. Прибор очень прост в использовании, является быстрым (измерение производится в течение 3 мин), точным и воспроизводимым [75], что делает его наиболее пригодным для проведения у постели пациента. Метод сопоставим со значениями, полученными для традиционных методов измерения концентрации аммиака: внутрианалитический коэффициент вариации не превышает 6,5 % [76].

Концентрация аммиака у пациентов с ЦП может измеряться в артериальной, венозной и капиллярной крови [39, 43, 77]. Установлено, что скорость утилизации аммиака головным мозгом напрямую коррелирует с концентрацией аммиака в артериальной крови [78]. Проведенные исследования показывают наличие артериовенозной разницы концентрации аммиака у пациентов с ЦП за счет поглощения аммиака мышцами и связывания его с образованием глутамина [78, 79]. Кроме этого, установлена широкая вариабельность концентрации аммиака в венозной крови у здоровых волонтеров при использовании традиционных методов анализа [80]. Дополнительно к этому ограничению в литературе обсуждается возможная ишемия, вызванная наложением жгута, которая может повлиять на концентрацию аммиака в венозной крови [81]. Поэтому предпочтительнее измерять содержание аммиака в артериальной крови, однако этот метод требует хорошего практического навыка пункции артерий.

Концентрация аммиака в капиллярной крови наиболее близко соответствует таковой в артериальной крови, поэтому капиллярная кровь может быть хорошей альтернативой более инвазивному забору артериальной крови [82]. При исследовании капиллярной крови существенное значение имеет место забора. Так, искусственно повышенный уровень аммиака может быть получен при заборе крови из пальца в результате контаминации образца потом [83]. Концентрация аммиака в капиллярной

крови, полученной из мочки уха, которая не содержит потовых желез, более точно отражает истинную концентрацию аммиака [71, 84].

В первых опубликованных исследованиях референсные значения для экспресс-метода при измерении тощакового аммиака в артериальной крови и в капиллярной крови, взятой из мочки уха у здоровых добровольцев, составили от 8 до 35 мкмоль/л [71, 84, 85]. При оценке измеренной концентрации аммиака капиллярной крови с помощью PocketChem BA PA-4140 необходимо учитывать единицы измерения. Прибор позволяет измерить концентрацию в двух единицах измерения — мкг/дл и мкмоль/л. Верхняя граница референсных значений, указанная к тест-полоскам, составляет 76 мкг/дл (диапазон измерения — 10–400 мкг/дл) и 54 мкмоль/л (диапазон измерения — 8–285 мкмоль/л).

Как влияет гипоаммониемическая терапия на исходы ПЭ у пациентов с ЦП?

Положение. Назначение гипоаммониемической терапии пациентам с ЦП улучшает исходы всех форм ПЭ (скрытая или явная).
(УДД — 1, 100 % согласие)

В Российской Федерации зарегистрированы две группы препаратов с гипоаммониемическим эффектом: препараты, стимулирующие обезвреживание аммиака, и препараты, уменьшающие образование аммиака в кишке. Обе группы рекомендованы к применению у взрослых пациентов с ЦП при лечении скрытой и явной ПЭ⁵.

Наиболее широко используемый препарат из первой группы — L-орнитин-L-аспартат (LOLA) — представляет собой стабильную соль L-орнитина и L-аспартата, которая легко диссоциирует на составляющие ее аминокислоты [86]. L-орнитин является субстратом цикла синтеза мочевины и активатором его ключевого фермента — карбамоилфосфатсинтетазы в перипортальных гепатоцитах. L-аспартат путем трансаминирования превращается в глутамат, который способен связывать аммиак в перивенозных гепатоцитах, в скелетных мышцах и мозге. Посредством этих метаболических путей обе аминокислоты участвуют в реакциях, в ходе которых молекула аммиака включается в мочевины и глутамин, что приводит к снижению концентрации аммиака в крови [86]. Наличие резерва аммиак-обезвреживающих систем у пациентов с ЦП впервые было показано почти 50 лет назад в клинических условиях: введение LOLA уменьшало гипераммониемию, индуцированную

³ Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 16 сентября 2014 г. РЗН № 2014/1901.

⁴ Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 11 августа 2014 г. РЗН № 2014/1845.

⁵ Цирроз и фиброз печени. Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ. Год утверждения — 2021 г. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/715_1 (дата обращения: 14.10.2023 г.).

приемом хлорида аммония [87]. LOLA выпускается в двух лекарственных формах: для внутривенного введения и для перорального приема.

К препаратам, уменьшающим образование аммиака в кишке, относятся невоссасывающиеся дисахариды (лактолоза) и антибиотики, среди которых в настоящее время предпочтение отдается препарату с минимальной системной абсорбцией — рифаксими́ну (рифаксимин-альфа). Лактулоза снижает образование аммиака за счет слабительного эффекта, закисления содержимого толстой кишки и пребиотических свойств [88, 89]. Рифаксимин оказывает гипоаммониемическое действие за счет модификации кишечного микробиома [90, 91]. Оба препарата выпускаются в форме для приема внутрь.

Золотого стандарта гипоаммониемической терапии у пациентов с ЦП и ПЭ нет. В Кокрановском систематическом обзоре по ПЭ (2019 г.) делается заключение о недостаточности доказательств для определения влияния всех используемых гипоаммониемических препаратов на профилактику и лечение ПЭ у взрослых пациентов с ЦП и высказывается необходимость получения дополнительных данных для оценки эффективности и безопасности [92]. Однако проведение мультицентровых международных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, которые служат основой для систематических обзоров и метаанализов, у пациентов с ПЭ весьма затруднительно по следующим причинам: разнообразие форм ПЭ (эпизодическая, персистирующая, рецидивирующая), этические соображения (использование плацебо для явной ПЭ), множественность эффектов провоцирующих факторов, отсутствие стандартизированной оценки скрытой ПЭ, невозможность «ослепления» лактулозы ввиду необходимости достижения ее основного слабительного эффекта для лечения ПЭ, а также ограниченная доступность препаратов орнитина и рифаксими́на в ряде стран.

Явная ПЭ

Эффективность применения LOLA у пациентов с явной ПЭ (эпизодическая или хроническая форма течения) II–IV стадий по критериям West Haven показана в трех метаанализах [93–95]. По сравнению с плацебо / отсутствием вмешательства LOLA (суточная доза — 9–18 г *per os* или 20 г в/в, длительность лечения — от 3 до 14 дней) был эффективнее в уменьшении симптомов ПЭ, смертности, скорости и степени снижения как тощаковой, так и постпрандиальной гипераммониемии. При этом переносимость, частота побочных эффектов между LOLA и плацебо/отсутствием вмешательства существенно не различались.

При сравнении LOLA с другими гипоаммониемическими средствами для лечения явной ПЭ показан либо одинаковый эффект [6], либо преимущество LOLA в отношении клинического улучшения, снижения концентрации аммиака и переносимости [6, 96].

Лактулоза эффективна в улучшении симптомов явной ПЭ и улучшении выживаемости по сравнению с плацебо / отсутствием вмешательства [97]. Препарат может вводиться через желудочный/назогастральный зонд или в виде клизм. Во время применения возможно развитие нежелательных явлений (диарея, вздутие, боль в животе), гипонатриемия. Последнее требует контроля: сама гипонатриемия может быть провоцирующим фактором ПЭ.

Клиническая эффективность рифаксими́на эквивалентна лактулозе, но с лучшим профилем безопасности [98]. Рифаксимин и лактулоза показали сходную эффективность лечения явной ПЭ II–III ст. [99].

Комбинированная терапия рифаксими́ном и лактулозой повышает клиническую эффективность, уменьшает длительность госпитализации и снижает летальность у пациентов с ПЭ по сравнению с монотерапией лактулозой [100, 101].

При лечении тяжелой явной ПЭ (III–IV стадий) может применяться комбинированное лечение тремя гипоаммониемическими средствами. Добавление LOLA в течение 5 дней к комбинированной схеме «лактүлоза и рифаксимин» по сравнению с добавлением плацебо увеличивало эффективность лечения по скорости наступления клинического эффекта, его выраженности и снижению показателя 28-дневной летальности [102].

У пациентов с ЦП часто после острого кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода/желудка развивается эпизод явной ПЭ. В таких случаях с целью первичной профилактики явной ПЭ может применяться LOLA (пероральная, внутривенная форма) [103], лактулоза [104].

В настоящий момент нет убедительных данных для рекомендации какого-либо из гипоаммониемических препаратов в качестве монотерапии для первичной профилактики явной ПЭ после наложения трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта; возможно, эффективной окажется комбинированная терапия [105, 106].

Вторичная профилактика ПЭ обычно включает применение комбинированной схемы лечения, в частности, добавление рифаксими́на к лактулозе привело к уменьшению частоты рецидивов ПЭ и необходимости госпитализаций у пациентов с декомпенсированным ЦП в течение года наблюдения [107].

Скрытая ПЭ

Сходная эффективность лечения скрытой ПЭ (I стадия по критериям West Haven) в течение 14 дней продемонстрирована для LOLA (суточная доза — 9–18 г *per os*) и лактулозы (суточная доза — 30 мл) [6, 7].

При лечении минимальной ПЭ в течение 3 мес. эффективность первичной профилактики явной ПЭ, улучшение показателей выполнения психометрических тестов, улучшение качества жизни были одинаковы у LOLA и лактулозы, переносимость лучше у LOLA [95, 103].

По результатам метаанализа исследований, проводимых у пациентов с минимальной ПЭ, при сравнении с плацебо / отсутствием вмешательства улучшение показателей психометрических тестов показано при применении LOLA, лактулозы и рифаксимина; эффективность в профилактике эпизодов явной ПЭ — для LOLA и лактулозы. Длительность лечения в среднем составляла 2–3 мес., дозы препаратов: LOLA — 9–18 г в сутки, рифаксимин — 1100–1200 мг в сутки, лактулоза — 30–60 мл в сутки [108].

У пациентов с ПЭ прием LOLA, лактулозы или рифаксимины улучшает качество жизни, обусловленное состоянием здоровья, и социальное функционирование [109, 110].

Необходимо ли измерять концентрацию аммиака в крови пациентам с ЦП и саркопенией?

Рекомендация. Пациентам с ЦП и саркопенией не рекомендуется измерять концентрацию аммиака в крови, так как гипераммониемия — патогенетическое звено данного осложнения.

(УДД — 4, условная рекомендация, 100 % согласие)

Течение ЦП часто сопровождается изменениями в мышцах: атрофией, саркопенией и миостеатозом. Эти изменения обусловлены несколькими факторами: усилением катаболизма при циррозе (когда незаменимые аминокислоты, необходимые для синтеза мышечного белка, направляются на синтез альбумина или на глюконеогенез из-за истощения запасов гликогена); мальнутрицией; снижением уровня тестостерона и гормона роста; гиподинамией и другими [111].

Установлена взаимосвязь между гипераммониемией и саркопенией. У пациентов с ЦП изменяется механизм обезвреживания аммиака: в условиях снижения активности ферментов орнитинового цикла и глутаминсинтетазной реакции в печени, а также наличия портосистемных шунтов основную функцию (временной) детоксикации аммиака берут на себя скелетные мышцы. Поэтому развитие саркопении у пациентов с ЦП ассоциировано с гипераммониемией и увеличением риска развития как скрытой, так и явной ПЭ [60, 112].

Обезвреживание аммиака в мышцах происходит в глутаминсинтетазной реакции: молекула аммиака соединяется с молекулой глутамата, реакция требует энергии АТФ. Для образования достаточного количества глутамата необходим α -кетоглутарат (промежуточный продукт цикла трикарбоновых кислот) и аминокислоты с разветвленной боковой цепью (branched-chain amino acids, ВСАА). При гипераммониемических состояниях обезвреживание аммиака в мышцах сопровождается истощением запасов α -кетоглутарата, ВСАА и АТФ, что приводит к снижению синтеза белка, окислительному стрессу и неконтролируемой аутофагии [113–116].

Рассматриваются также другие механизмы, способствующие снижению синтеза белка в мышцах

при гипераммониемии: в частности, активация миостатина через NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B — ядерный фактор «каппа-би»-зависимый путь) [117]. В экспериментальной модели в ответ на введение ацетата аммония наблюдалось уменьшение диаметра мышечных трубок, нарушение синтеза белка и увеличение аутофагии, которые частично прекращались после 24- и 48-часовой отмены ацетата аммония [118].

Все описанные выше процессы способствуют потере мышечной массы с еще большим накоплением аммиака, формируя порочный круг [119]. В настоящее время нет убедительных данных, подтверждающих необходимость измерения аммиака у пациентов с циррозом и саркопенией в рутинной клинической практике для улучшения клинических исходов.

Какие гипоаммониемические средства эффективны в комплексной терапии саркопении при ЦП?

Положение. В комплексной терапии пациентов с ЦП и саркопенией потенциалом эффективности обладают гипоаммониемические средства: орнитин (LOLA) и рифаксимин, их применение способно улучшить клинический результат лечения.

(УДД — 4, 100 % согласие)

В лечении саркопении при ЦП используются немедикаментозные и медикаментозные средства. Современная немедикаментозная терапия основана на комбинации физической активности (силовые упражнения средней интенсивности) и рационального питания. Последнее включает употребление достаточного количества белка (1,2–1,5 г/кг массы тела) для предотвращения катаболизма белка в мышцах и высококалорийный суточный рацион (30–35 ккал/кг массы тела в день для пациентов без ожирения) [120–122].

Европейская ассоциация клинического питания и метаболизма (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN) [120], Индийская национальная ассоциация по изучению печени (Indian National Association for Study of the Liver) [122], РОПИП и Российская гастроэнтерологическая ассоциация [17] рекомендуют включать в питание пациентов с продвинутыми стадиями ЦП пероральные добавки ВСАА (0,25 г/кг/день) для длительного приема с целью снижения риска декомпенсации цирроза и улучшения качества жизни. Опубликованные недавно метаанализы показали эффективность ВСАА в отношении увеличения мышечной массы; влияние на силу мышц не установлено [123, 124].

В нескольких исследованиях, проведенных в Японии, показан эффект L-карнитина в сочетании с ВСАА на предотвращение потери мышечной массы, снижение частоты мышечных судорог

и лечение гипераммониемии, рефрактерной к лактулозе, неабсорбируемым антибиотикам и диете с ограничением содержания белка [125–129]. Основная функция L-карнитина — перенос длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для последующего бета-окисления, что потенциально уменьшает энергетический дефицит у пациентов с гипераммониемией. В рекомендациях ESPEN L-карнитин не упоминается [120].

Среди пациентов с циррозом описана подгруппа пациентов, у которых при обычной белковой нагрузке развивается ПЭ. Этот феномен, считающийся ESPEN историческим, называется белковой intolerантностью [120]. В качестве основного механизма развития белковой intolerантности можно рассматривать значительное увеличение концентрации аммиака у пациентов с ЦП после приема белка. Введение LOLA в дозе 20–40 г в/в привело к снижению постпрандиальной концентрации аммиака при белковой нагрузке: 0,25 г/кг утром и 0,5 г/кг в обед [130], что может рассматриваться как терапевтическая опция у таких пациентов.

Получены экспериментальные и клинические данные о влиянии LOLA на саркопению. В рандомизированном клиническом исследовании пациентов с ЦП при дополнении к приему белка LOLA скорость синтеза мышечного белка, измеренная

при чрескожной биопсии передней большеберцовой мышцы, значительно увеличилась по сравнению с плацебо [131]. Экспериментальная гипераммониемия, вызванная у крыс наложением портосистемного шунта, приводила к уменьшению сухой массы тела и силы хвата. Пероральное введение LOLA и рифаксимины в течение 4 недель было ассоциировано с уменьшением концентрации аммиака, увеличением синтеза белка в икроножной мышце, диаметра мышечных волокон и массы скелетных мышц, силы хвата [118].

Еще одним положительным эффектом LOLA при саркопении может считаться повышение синтеза L-аргинина и, как следствие, оксида азота, что приводит к S-нитрозилированию кальпаина и замедлению саркопении при старении [119].

Заключение

Положения данного документа сформулированы экспертами в области ведения пациентов с циррозом печени и его основными осложнениями в клинической практике. Эксперты хорошо ориентированы в научных исследованиях на тему гипераммониемии и ее роли в развитии осложнений ЦП, компетентны в оценке диагностических и лечебных мер по ее коррекции.

Состав экспертной группы

Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буверов А.О., Жаркова М.С., Маевская М.В., Надинская М.Ю., Оковитый С.В.

Работа с литературой и текстом

Гуляева К.А., Островская А.С.

Научный руководитель проекта

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; Президент Российского общества по изучению печени (РОПИП).

Members of the Expert Group

Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Okovityi S.V.

Work with literature sources and text

Gulyaeva K.A., Ostrovskaya A.S.

Scientific project director

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Russian Scientific Liver Society.

Литература / References

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Буверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(12):4–23. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I., et al. Russian Consensus “Hyperammonemia in Adults”. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):4–23. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23
2. Kircheis G., Nilius R., Held C., Berndt H., Buchner M., Görtelmeyer R., et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1997;25(6):1351–60. DOI: 10.1002/hep.510250609
3. Stauch S., Kircheis G., Adler G., Beckh K., Ditschuneit H., Görtelmeyer R., et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol*. 1998;28(5):856–64. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80237-7
4. Ahmad I., Khan A.A., Alam A., Dilshad A., Butt A.K., Shafqat F., et al. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(11):684–7.
5. Abid S., Jafri W., Mumtaz K., Islam M., Abbas Z., Shah H.A., et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an

- adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011;21(11):666–71.
6. Poo J.L., Góngora J., Sánchez-Avila F., Aguilar-Castillo S., García-Ramos G., Fernández-Zertuche M., et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol*. 2006;5(4):281–8.
 7. Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):725–32. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834696f5
 8. Wang P.L., Djerboua M., Flemming J.A. Cause-specific mortality among patients with cirrhosis in a population-based cohort study in Ontario (2000–2017). *Hepatol Commun*. 2023;7(7):e00194. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000194
 9. Zipprich A., Garcia-Tsao G., Rogowski S., Fleig W.E., Seufferlein T., Dollinger M.M. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(9):1407–14. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
 10. Romero-Gómez M., Boza F., García-Valdecasas M.S., García E., Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2718–23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04130.x
 11. Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sørensen H.T., Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51(5):1675–82. DOI: 10.1002/hep.23500
 12. Saunders J.B., Walters J.R., Davies A.P., Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6260):263–6. DOI: 10.1136/bmj.282.6260.263
 13. Amodio P., Del Piccolo F., Pettenò E., Mapelli D., Angeli P., Iemmolo R., et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol*. 2001;35(1):37–45. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00129-5
 14. Dharel N., Bajaj J.S. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2015;5 (Suppl 1):S37–41. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.001
 15. D'Amico G., Morabito A., Pagliaro L., Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1986;31(5):468–75. DOI: 10.1007/BF01320309
 16. Coltorti M., Del Vecchio-Blanco C., Caporaso N., Gallo C., Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. *National Project on Liver Cirrhosis Group. Ital J Gastroenterol*. 1991;23(1):42–8.
 17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жугалова С.Б., Куценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
 18. Patidar K.R., Bajaj J.S. Covert and overt hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2048–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.039
 19. Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2007;47(1):67–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.022
 20. Bajaj J.S. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2(6):785–90. DOI: 10.1586/17474124.2.6.785
 21. Romero-Gómez M., Córdoba J., Jover R., del Olmo J.A., Ramírez M., Rey R., et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45(4):879–85. DOI: 10.1002/hep.21586
 22. Yuan S., Larsson S.C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism*. 2023;144:155533. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155533
 23. Kim G., Kang S.H., Kim M.Y., Baik S.K. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186990. DOI: 10.1371/journal.pone.0186990
 24. van Vugt J.L.A., Alferink L.J.M., Buettner S., Gaspersz M.P., Bot D., Darwish Murad S., et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol*. 2018;68(4):707–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.030
 25. Chang K.V., Chen J.D., Wu W.T., Huang K.C., Lin H.Y., Han D.S. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc*. 2019;118(4):833–42. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.09.011
 26. Wijarnpreecha K., Werlang M., Panjawanatnan P., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J., et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol*. 2020;19(3):245–50. DOI: 10.1016/j.aohp.2019.06.007
 27. Deutsch-Link S., Moon A.M., Jiang Y., Barritt A.S. 4th, Tapper E.B. Serum ammonia in cirrhosis: Clinical impact of hyperammonemia, utility of testing, and national testing trends. *Clin Ther*. 2022;44(3):e45–57. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.01.008
 28. Hanai T., Shiraki M., Watanabe S., Kochi T., Imai K., Suetsugu A., et al. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res*. 2017;47(13):1359–67. DOI: 10.1111/hepr.12873
 29. Bhanji R.A., Moctezuma-Velazquez C., Duarte-Rojo A., Ebadi M., Ghosh S., Rose C., et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int*. 2018;12(4):377–86. DOI: 10.1007/s12072-018-9875-9
 30. Tantai X., Yeo Y.H., Wang J., Ji F. Reply to: “Gut liver muscle brain axis: A comprehensive viewpoint on prognosis in cirrhosis”. *J Hepatol*. 2022;77(1):263–5. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.013
 31. Shalimar, Sheikh M.F., Mookerjee R.P., Agarwal B., Acharya S.K., Jalan R. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(3):982–94. DOI: 10.1002/hep.30534
 32. Tranah T.H., Ballester M.P., Carbonell-Asins J.A., Ampuero J., Alexandrino G., Caracostea A., et al. Plasma ammonia levels predict hospitalisation with liver-related complications and mortality in clinically stable outpatients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;77(6):1554–63. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.014
 33. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; 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
 34. Lu K. Cellular pathogenesis of hepatic encephalopathy: An update. *Biomolecules*. 2023;13(2):396. DOI: 10.3390/biom13020396
 35. Blaney H., DeMorrow S. Hepatic encephalopathy: Thinking beyond ammonia. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2022;19(1):21–4. DOI: 10.1002/cld.1163
 36. Hahn M., Massen O., Nencki M., Pawlow J. Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Ar*

- chiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1893;32:161–210. DOI: 10.1007/BF01995065
37. Nencki M., Zaleski J. Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*. 1895;36:385–94. DOI: 10.1007/BF01824322
 38. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med*. 1963;58:1–24. DOI: 10.7326/0003-4819-58-1-1
 39. Надинская М.Ю., Подымова С.Д. Гепамерц (орнитин-аспартат) в лечении печеночной энцефалопатии при циррозе печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 1999;9(1):53–8. [Nadinskaia M.Yu, Podymova S.D. Hepa-merz (ornithine aspartate) in the treatment of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1999;9(1):53–8. (In Russ.)].
 40. Kundra A., Jain A., Banga A., Bajaj G., Kar P. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem*. 2005;38(8):696–9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.04.013
 41. Gundling F., Zelihic E., Seidl H., Haller B., Umgelter A., Schepp W., et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol*. 2013;12(1):108–14.
 42. Nicolao F., Efrati C., Masini A., Merli M., Attili A.F., Riggio O. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2003;38(4):441–6. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00436-1
 43. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Van Lente F., et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med*. 2003;114(3):188–93. DOI: 10.1016/S0002-9343(02)01477-8
 44. Jayakumar A.R., Norenberg M.D. Hyperammonemia in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):272–80. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.06.007
 45. Butterworth R.F., McPhail M.J.W. L-ornithine L-aspartate (LOLA) for hepatic encephalopathy in cirrhosis: Results of randomized controlled trials and meta-analyses. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):31–7. DOI: 10.1007/s40265-018-1024-1
 46. Sharma K., Pant S., Misra S., Dwivedi M., Misra A., Narang S., et al. Effect of rifaximin, probiotics, and L-ornithine L-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol*. 2014;20(4):225–32. DOI: 10.4103/1319-3767.136975
 47. Häussinger D., Lamers W.H., Moorman A.F. Hepatocyte heterogeneity in the metabolism of amino acids and ammonia. *Enzyme*. 1992;46(1–3):72–93. DOI: 10.1159/000468779
 48. Fleming K.E., Wanless I.R. Glutamine synthetase expression in activated hepatocyte progenitor cells and loss of hepatocellular expression in congestion and cirrhosis. *Liver Int*. 2013;33(4):525–34. DOI: 10.1111/liv.12099
 49. Jalan R., Rose C.F. Heretical thoughts into hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2022;77(2):539–48. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.014
 50. Akhtar A.J., Alamy M.E., Yoshikawa T.T. Extrahepatic conditions and hepatic encephalopathy in elderly patients. *Am J Med Sci*. 2002;324(1):1–4. DOI: 10.1097/00000441-200207000-00001
 51. Wang Q.M., Ji Q., Duan Z.J., Zhang M., Chang Q.Y. A study on the position and etiology of infection in cirrhotic patients: A potential precipitating factor contributing to hepatic encephalopathy. *Exp Ther Med*. 2013;6(2):584–90. DOI: 10.3892/etm.2013.1137
 52. Olde Damink S.W., Dejong C.H., Deutz N.E., van Berlo C.L., Soeters P.B. Upper gastrointestinal bleeding: An ammoniagenic and catabolic event due to the total absence of isoleucine in the haemoglobin molecule. *Med Hypotheses*. 1999;52(6):515–9. DOI: 10.1054/mehy.1998.0026
 53. Romero-Gómez M. Role of phosphate-activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2005;20(4):319–25. DOI: 10.1007/s11011-005-7913-5
 54. Younas A., Riaz J., Chughtai T., Maqsood H., Saim M., Qazi S., et al. Hyponatremia and its correlation with hepatic encephalopathy and severity of liver disease. *Cureus*. 2021;13(2):e13175. DOI: 10.7759/cureus.13175
 55. Gaduputi V., Chandrala C., Abbas N., Tariq H., Chilimuri S., Balar B. Prognostic significance of hypokalemia in hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology*. 2014;61(133):1170–4.
 56. Ullah H., Shabana H., Rady M.A., Abdelsameea E., Youssef M.I., Helmy H.A., et al. Hypokalemia as a responsible factor related with the severity of hepatic encephalopathy: A wide multinational cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023;85(6):2427–31. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000470
 57. Holmuhamedov E.L., Czerny C., Beeson C.C., Lemasters J.J. Ethanol suppresses ureagenesis in rat hepatocytes: Role of acetaldehyde. *J Biol Chem*. 2012;287(10):7692–700. DOI: 10.1074/jbc.M111.293399
 58. Ali M.H., Kabir M.A., Islam M.S., Rahim C.M., Hasan M.K., Islam M.K., et al. Study on precipitating factor of chronic hepatic encephalopathy. *Mymensingh Med J*. 2020;29(4):800–6.
 59. Nguyen D.L., Morgan T. Protein restriction in hepatic encephalopathy is appropriate for selected patients: A point of view. *Hepatol Int*. 2014;8(2):447–51. DOI: 10.1007/s12072-013-9497-1
 60. Nardelli S., Lattanzi B., Merli M., Farcomeni A., Gioia S., Ridola L., et al. Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology*. 2019;70(5):1704–13. DOI: 10.1002/hep.30692
 61. Bellafante D., Gioia S., Faccioli J., Riggio O., Ridola L., Nardelli S. Old and new precipitants in hepatic encephalopathy: A new look at a field in continuous evolution. *J Clin Med*. 2023;12(3):1187. DOI: 10.3390/jcm12031187
 62. Schindler P., Heinzow H., Trebicka J., Wildgruber M. Shunt-induced hepatic encephalopathy in TIPS: Current approaches and clinical challenges. *J Clin Med*. 2020;9(11):3784. DOI: 10.3390/jcm9113784
 63. Li Y., Guo Y., Wang X., Gao L. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY)*. 2023. (Online ahead of print). DOI: 10.1007/s00261-023-04095-6
 64. Weissenborn K. Challenges in diagnosing hepatic encephalopathy. *Neurochem Res*. 2015;40(2):265–73. DOI: 10.1007/s11064-014-1416-x
 65. Xu X.Y., Ding H.G., Li W.G., Jia J.D., Wei L., Duan Z.P., et al. Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(36):5403–22. DOI: 10.3748/wjg.v25.i36.5403
 66. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):83–127. DOI: 10.3350/cmh.2019.0010n
 67. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D., et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715–35. DOI: 10.1002/hep.27210
 68. Amodio P., Montagnese S. Lights and shadows in hepatic encephalopathy diagnosis. *J Clin Med*. 2021;10(2):341. DOI: 10.3390/jcm10020341
 69. Garcia-Pagan J.C., Francoz C., Montagnese S., Senzolo M., Mookerjee R.P. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *J Hepatol*. 2021;75 Suppl 1:S135–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.027
 70. Rao R., Topiwala A. Alcohol use disorders and the brain. *Addiction*. 2020;115(8):1580–9. DOI: 10.1111/add.15023
 71. Huizenga J.R., Gips C.H., Conn H.O., Jansen P.L. Determination of ammonia in ear-lobe capillary blood is an

- alternative to arterial blood ammonia. *Clin Chim Acta*. 1995;239(1):65–70. DOI: 10.1016/0009-8981(95)06101-i
72. Barsotti R.J. Measurement of ammonia in blood. *J Pediatr*. 2001;138(1 Suppl):S11–9;discussion S19–20. DOI: 10.1067/mpd.2001.111832
 73. da Fonseca-Wollheim F. Preanalytical increase of ammonia in blood specimens from healthy subjects. *Clin Chem*. 1990;36(8 Pt 1):1483–7.
 74. Rahimi R.S., Safadi R., Thabut D., Bhamidimarri K.R., Pyrsopoulos N., Potthoff A., et al. Efficacy and safety of ornithine phenylacetate for treating overt hepatic encephalopathy in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(12):2626–35.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.019
 75. Huizenga J.R., Tangerman A., Gips C.H. A rapid method for blood ammonia determination using the new blood ammonia checker (BAC) II. *Clin Chim Acta*. 1992;210(1–2):153–5. DOI: 10.1016/0009-8981(92)90054-t
 76. Huizenga J.R., Gips C.H. Measurements of ammonia in blood. A comparison of three analytical methods. *Tijdschr NVKC*. 1985;10:105–7.
 77. Kajla N. Comparison of arterial vs venous ammonia levels in hepatic encephalopathy. *AMEI's Curr Trends Diagn Treat*. 2019;3(2):59–63.
 78. Lockwood A.H., McDonald J.M., Reiman R.E., Gelbard A.S., Laughlin J.S., Duffy T.E., et al. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest*. 1979;63(3):449–60. DOI: 10.1172/JCI109322
 79. Olde Damink S.W., Jalan R., Redhead D.N., Hayes P.C., Deutz N.E., Soeters P.B. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology*. 2002;36(5):1163–71. DOI: 10.1053/jhep.2002.36497
 80. Bajaj J.S., Bloom P.P., Chung R.T., Hassanein T.I., Padilla-Martinez M., Kayali Z., et al. Variability and lability of ammonia levels in healthy volunteers and patients with cirrhosis: Implications for trial design and clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(5):783–5. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000384
 81. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2004;19(3–4):345–9. DOI: 10.1023/b:mebr.0000043980.74574.eb
 82. McCullough H. A simple micro technique for the determination of blood ammonia and a note on the effect of exercise. *Clin Chim Acta*. 1968;19:101–5. DOI: 10.1016/0009-8981(68)90194-0
 83. Brusilow S.W., Gordes E.H. Ammonia secretion in sweat. *Am J Physiol*. 1968;214(3):513–7. DOI: 10.1152/ajplegacy.1968.214.3.513
 84. Huizenga J.R., Tangerman A., Gips C.H. Determination of ammonia in biological fluids. *Ann Clin Biochem*. 1994;31(Pt 6):529–43. DOI: 10.1177/000456329403100602
 85. Huizenga J.R., van Dam G.M., Gips C.H. Arterial ammonia with Blood Ammonia Checker II and with indophenol reaction to assess presence of hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta*. 1996;252(1):73–82. DOI: 10.1016/0009-8981(96)06324-3
 86. Kircheis G., Luth S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy. *Drugs*. 2019;79(Suppl 1):23–9. DOI: 10.1007/s40265-018-1023-2
 87. Henglein-Ottermann D. Influence of ornithine aspartate on the experimentally induced hyperammonemia. Clinico-experimental study. *Ther Ggw*. 1976;115(9):1504–18. (In German).
 88. Zhu Z.Y., Cui D., Gao H., Dong F.Y., Liu X.C., Liu F., et al. Efficient synthesis and activity of beneficial intestinal flora of two lactulose-derived oligosaccharides. *Eur J Med Chem*. 2016;114:8–13. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.03.007
 89. Levitt D.G., Levitt M.D. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:193–215. DOI: 10.2147/CEG.S160921
 90. Won S.M., Oh K.K., Gupta H., Ganesan R., Sharma S.P., Jeong J.J., et al. The link between gut microbiota and hepatic encephalopathy. *Int J Mol Sci*. 2022;23(16):8999. DOI: 10.3390/ijms23168999
 91. Caraceni P., Vargas V., Solà E., Alessandria C., de Wit K., Trebicka J., et al. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2021;74(3):1660–73. DOI: 10.1002/hep.31708
 92. Zacharias H.D., Zacharias A.P., Gluud L.L., Morgan M.Y. Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD012334. DOI: 10.1002/14651858.CD012334.pub2
 93. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24(1):9–14. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05582.x
 94. Bai M., Yang Z., Qi X., Fan D., Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(5):783–92. DOI: 10.1111/jgh.12142
 95. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD012410. DOI: 10.1002/14651858.CD012410.pub2
 96. Zhu G.Q., Shi K.Q., Huang S., Wang L.R., Lin Y.Q., Huang G.Q., et al. Systematic review with network meta-analysis: The comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;41(7):624–35. DOI: 10.1111/apt.13122
 97. Gluud L.L., Vilstrup H., Morgan M.Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub3
 98. Eltawil K.M., Laryea M., Peltekian K., Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(8):767–77. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.767
 99. Cheng J., Chen Y., Cao W., Zuo G. Is rifaximin better than nonabsorbable disaccharides in hepatic encephalopathy?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(51):e28232. DOI: 10.1097/MD.00000000000028232
 100. Wang Z., Chu P., Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther*. 2018;13:1–11. DOI: 10.2147/DDDT.S172324
 101. 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
 102. Jain A., Sharma B.C., Mahajan B., Srivastava S., Kumar A., Sachdeva S., et al. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: A double-blind randomized controlled trial. *Hepatology*. 2022;75(5):1194–203. DOI: 10.1002/hep.32255
 103. Butterworth R.F. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis*. 2020;35(1):75–81. DOI: 10.1007/s11011-019-00463-8
 104. 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
 105. Ahmed Z., Hassan M., Arif S.F., Aziz M., Iqbal U., Nawaz A., et al. Comparative efficacy of treatment options for the prevention of post-TIPS hepatic encephalopathy: A systematic review and network meta-analysis. *J Gas*

- trointestin Liver Dis.* 2023;32(1):70–6. DOI: 10.15403/jgld-4508
106. Liang A., Brar S., Almaghrabi M., Khan M.Q., Qumosi K., Teriaky A. Primary prevention of hepatic encephalopathy post-TIPS: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(38):e35266. DOI: 10.1097/MD.00000000000035266
 107. Chang C., Huang C.H., Tseng H.J., Yang F.C., Chien R.N. Real-world experience of the one-year efficacy of rifaximin add-on to lactulose is superior to lactulose alone in patients with cirrhosis complicated with recurrent hepatic encephalopathy in Taiwan. *J Pers Med.* 2021;11(6):478. DOI: 10.3390/jpm11060478
 108. Dhiman R.K., Thumbaru K.K., Verma N., Chopra M., Rathi 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
 109. Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C., Lambert-Baumann J., Younossi Z.M. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: An open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):213–20. DOI: 10.2165/11586700-000000000-00000
 110. Moon A.M., Kim H.P., Jiang Y., Lupu G., Bissram J.S., Barritt A.S. 4th, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of lactulose and rifaximin on patient-reported outcomes in hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(2):284–93. DOI: 10.14309/ajg.0000000000002008
 111. Geladari E., Alexopoulos T., Kontogianni M.D., Vasilieva L., Mani I., Alexopoulou A. Mechanisms of sarcopenia in liver cirrhosis and the role of myokines. *Ann Gastroenterol.* 2023;36(4):392–404. DOI: 10.20524/aog.2023.0804
 112. Merli M., Giusto M., Lucidi C., Giannelli V., Pentassuglio I., Di Gregorio V., et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: Results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):281–4. DOI: 10.1007/s11011-012-9365-z
 113. Dam G., Ott P., Aagaard N.K., Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):217–20. DOI: 10.1007/s11011-013-9377-3
 114. Holecek M., Kandar R., Sispara L., Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: Different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids.* 2011;40(2):575–84. DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z
 115. Davuluri G., Allaway A., Thapaliya S., Rennison J.H., Singh D., Kumar A., et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in cataplexy and oxidative stress. *J Physiol.* 2016;594(24):7341–60. DOI: 10.1113/JP272796
 116. Mann G., Mora S., Madu G., Adegoke O.A.J. Branched-chain amino acids: Catabolism in skeletal muscle and implications for muscle and whole-body metabolism. *Front Physiol.* 2021;12:702826. DOI: 10.3389/fphys.2021.702826
 117. Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., Yang Y., Tsien C., Mohan M.L., et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(45):18162–7. DOI: 10.1073/pnas.1317049110
 118. Kumar A., Davuluri G., Silva R.N.E., Engelen M.P.K.J., Ten Have G.A.M., Prayson R., et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology.* 2017;65(6):2045–58. DOI: 10.1002/hep.29107
 119. Butterworth R.F. L-ornithine L-aspartate for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease: The taming of a vicious cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:8182195. DOI: 10.1155/2019/8182195
 120. Plauth M., Bernal W., Dasarthy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(2):485–521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022
 121. Bischoff S.C., Bernal W., Dasarthy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3533–62. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.001
 122. Puri P., Dhiman R.K., Taneja S., Tandon P., Merli M., Anand A.C., et al. Nutrition in chronic liver disease: Consensus statement of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;11(1):97–143. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.09.003
 123. Ismaiel A., Bucsa C., Farcas A., Leucuta D.C., Popa S.L., Dumitrascu D.L. Effects of branched-chain amino acids on parameters evaluating sarcopenia in liver cirrhosis: Systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2022;9:749969. DOI: 10.3389/fnut.2022.749969
 124. Konstantis G., Pourzitaki C., Chourdakis M., Kitsikidou E., Germanidis G. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1171–90. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.027
 125. Shiraki M., Shimizu M., Moriawake H., Okita K., Koike K. Carnitine dynamics and their effects on hyperammonemia in cirrhotic Japanese patients. *Hepatol Res.* 2017;47(4):321–27. DOI: 10.1111/hepr.12750
 126. Nakanishi H., Kurosaki M., Tsuchiya K., Nakakuki N., Takada H., Matsuda S., et al. L-carnitine reduces muscle cramps in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1540–3. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.12.005
 127. Ohara M., Ogawa K., Suda G., Kimura M., Maehara O., Shimazaki T., et al. L-carnitine suppresses loss of skeletal muscle mass in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2018;2(8):906–18. DOI: 10.1002/hep4.1207
 128. Hiraoka A., Kiguchi D., Ninomiya T., Hirooka M., Abe M., Matsuura B., et al. Can L-carnitine supplementation and exercise improve muscle complications in patients with liver cirrhosis who receive branched-chain amino acid supplementation? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(7):878–84. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001368
 129. Hiramatsu A., Aikata H., Uchikawa S., Ohya K., Kodama K., Nishida Y., et al. Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2019;3(3):348–55. DOI: 10.1002/hep4.1309
 130. Staedt U., Leweling H., Gladisch R., Kortsik C., Hagmüller E., Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol.* 1993;19(3):424–30. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80553-7
 131. Reynolds N., Downie S., Smith K., Kircheis G., Renne M.J. Treatment with L-ornithine L-aspartate infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30(Suppl 1):65.

Сведения об авторах

Надинская Мария Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: mvmaevskaya@me.com;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области; руководитель Свердловского областного гепатологического центра ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1».
Контактная информация: benbessonova@yandex.ru;
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Буверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: bcl72@yandex.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Information about the authors

Maria Yu. Nadinskaia* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: mvmaevskaya@me.com;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Elena N. Bessonova — Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1.
Contact information: benbessonova@yandex.ru;
620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Alexey O Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Pathogenetic Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Department of Hepatology, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute.
Contact information: bcl72@yandex.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sergey.okovity@pharminnotech.com; 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Островская Анна Сергеевна — врач-специалист отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

Гуляева Ксения Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: xen59@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; Президент Российского общества по изучению печени (РОПИП).

Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University.

Contact information: sergey.okovity@pharminnotech.com; 197376, St. Petersburg, Professor Popov str., 14A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Anna Sergeevna Ostrovskaya — Physician at the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

Kseniya A. Gulyaeva — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: xen59@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Russian Scientific Liver Society.

Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Поступила: 27.12.2023 Принята: 22.01.2024 Опубликовано: 29.02.2024

Submitted: 27.12.2023 Accepted: 22.01.2024 Published: 29.02.2024



Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement)

Maria Yu. Nadinskaia^{1*}, Marina V. Maevskaya¹, Igor G. Bakulin², Elena N. Bessonova³, Alexey O. Bueverov^{1,4}, Maria S. Zharkova¹, Sergey V. Okovityi⁵, Anna S. Ostrovskaya¹, Kseniya A. Gulyaeva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

⁵ Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Introduction. In cirrhotic patients, hyperammonemia develops due to impaired ammonia detoxification and porto-systemic blood shunting and is most commonly associated with hepatic encephalopathy and sarcopenia. Currently, there are questions regarding the diagnosis of hyperammonemia and the effect of ammonia-lowering therapy on disease outcomes.

Materials and methods. The Russian Scientific Liver Society selected a panel of seven experts in liver cirrhosis research and management of patients with this disease to make reasoned statements and recommendations on the issue of diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and sarcopenia.

Results. The Delphi panel identified the most relevant topics, in the form of PICO questions (patient or population, intervention, comparison, outcome). The Delphi panel made six questions relevant to clinical practice and gave reasoned answers, framed as 'clinical practice recommendations and statements' with evidence-based comments. The questions and statements were based on the search and critical analysis of medical literature by keywords in English- and Russian-language databases. The formulated questions could be combined into four categories: hepatic encephalopathy, sarcopenia, hyperammonemia, and ammonia-lowering therapy.

Conclusions. The results of the experts' work are directly relevant to the quality management of patients with liver cirrhosis, and their recommendations and statements can be used in clinical practice.

Keywords: PICO, ammonia measurement methods, hyperammonemia, hepatic encephalopathy, sarcopenia, hyperammonemia treatment, lactulose, rifaximin, L-ornithine-L-aspartate, LOLA, branched-chain amino acids, BCAA

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

For citation: Nadinskaia M.Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., Okovityi S.V., Ostrovskaya A.S., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T. Diagnostic and Prognostic Value of Hyperammonemia in Patients with Liver Cirrhosis, Hepatic Encephalopathy, and Sarcopenia (Experts' Agreement). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>

Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов)

М.Ю. Надинская^{1*}, М.В. Маевская¹, И.Г. Бакулин², Е.Н. Бессонова³, А.О. Буюеров^{1,4}, М.С. Жаркова¹, С.В. Оковитый⁵, А.С. Островская¹, К.А. Гуляева¹, В.Т. Ивашкин¹

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

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

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. У пациентов с циррозом печени в результате нарушения процессов обезвреживания аммиака и портосистемного шунтирования крови может развиваться гипераммониемия, которая наиболее часто ассоциирована с печеночной энцефалопатией и саркопенией. На сегодняшний день остаются вопросы по диагностике гипераммониемии и влиянию гипоаммониемической терапии на исходы заболевания.

Материалы и методы. Российское общество по изучению печени объединило семь экспертов в области изучения цирроза печени и ведения пациентов с этим заболеванием для вынесения аргументированных рекомендаций и положений по проблеме «Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией».

Результаты. Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу, определение наиболее актуальных проблем осуществляли по принципу PICO (patient or population, intervention, comparison, outcome). Эксперты сформулировали шесть актуальных для клинической практики вопросов и дали на них аргументированные ответы, оформленные как «рекомендации и положения для клинической практики» с комментариями на основе доказательной медицины. В основу формулировки вопросов, рекомендаций и положений лег критический анализ медицинской литературы, найденной по ключевым словам в англоязычных и русскоязычных базах данных. Объединить сформулированные вопросы можно в четыре категории: печеночная энцефалопатия, саркопения, гипераммониемия, гипоаммониемическая терапия.

Выводы. Результаты работы экспертов имеют прямое отношение к качественному ведению пациентов с циррозом печени, сформулированные ими рекомендации и положения могут использоваться в клинической практике.

Ключевые слова: PICO, методы измерения аммиака, гипераммониемия, печеночная энцефалопатия, саркопения, лечение гипераммониемии, лактулоза, рифаксимин, L-орнитин-L-аспартат, LOLA, аминокислоты с разветвленной боковой цепью, BCAА

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буеверов А.О., Жаркова М.С., Оковитый С.В., Островская А.С., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т. Диагностическое и прогностическое значение гипераммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):85–100. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100>

Introduction

Ammonia is a toxic substance that is mainly present in the blood as ions (NH_4^+). Under fasting conditions, healthy people have low concentrations of ammonia in the blood (from 8 to 60 $\mu\text{mol/L}$). It should be noted that the upper normal limit for blood ammonia concentrations is not defined by international standards and may vary depending on the blood sampling site (arterial, venous, or capillary blood) and laboratory test method [1].

Liver cirrhosis (LC) is characterized by fibrosis and transformation of normal liver structure into abnormal nodules, representing the end stage of most diffuse liver diseases. Hyperammonemia may occur during the course of cirrhosis and is due to impaired ammonia detoxification in the liver and portosystemic blood shunting. In clinical studies of patients with LC, hyperammonemia is defined as venous blood ammonia concentration $> 50 \mu\text{mol/L}$ [2–4] or $> 60 \mu\text{mol/L}$ [5, 6] and arterial blood ammonia concentration $> 60 \mu\text{mol/L}$ [7].

Approximately one third of patients with LC develop a fatal outcome directly associated with its complications [8]. One of the most common complications of cirrhosis associated with hyperammonemia is hepatic encephalopathy (HE): overt HE at disease onset is observed in 10–20 %

[9–12], in 30–40 % of patients, it develops during the disease course and is a marker of decompensation [13–16]; while covert HE is diagnosed in 20–80 % of patients depending on the diagnostic method [17–21].

Another common complication of cirrhosis is sarcopenia: its prevalence is 25–70 %, increasing with the severity of cirrhosis [22–24]. Ammonia is neutralized in the skeletal muscles in patients with LC, therefore, sarcopenia is a risk factor for HE [25, 26]. Both experimental and clinical studies have shown that hyperammonemia can exacerbate sarcopenia [27].

Approximately one in four patients with cirrhosis is diagnosed with HE and sarcopenia simultaneously [28, 29]. This combination is unfavourable: both conditions aggravate each other, forming a *circulus vitiosus*, and have a negative synergistic effect on patients' quality of life and prognosis [30].

Recent studies have demonstrated the prognostic value of hyperammonemia in patients with LC: increased ammonia levels have been identified as an independent risk factor for hospitalization, morbidity, and mortality [31, 32].

However, it is currently not known whether it is necessary to measure blood ammonia levels in patients with HE and/or sarcopenia before the

use of pathogenesis-based ammonia-lowering therapy, whether alternative therapeutic options for these complications are available, and how the use of ammonia-lowering therapy is going to affect the outcomes, what the best method to measure the ammonia concentration is, and some others.

The answers to these questions are directly related to the quality management of patients with LC in clinical practice. The questions could be combined into four categories: hepatic encephalopathy, sarcopenia, hyperammonemia, and ammonia-lowering therapy.

Materials and methods

The Russian Scientific Liver Society (RSLS) selected a panel of experts in LC research and management of patients with this disease to make reasoned statements and recommendations on the issue of diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with liver cirrhosis and its complications.

A Delphi panel consisted of seven specialists, including six hepatologists/gastroenterologists who specifically treated patients with LC (including those in the liver transplant waiting list and during the post-transplantation period) and one clinical pharmacologist. Of the six hepatologists/gastroenterologists, three specialists are involved in research on the role of hyperammonemia in liver diseases, one specialist has extensive experience in comparing the diagnostic accuracy of blood ammonia measurement using different methods. All experts have academic degrees, extensive practical experience in the management of patients with LC and its various complications.

All participants in the presented agreement took part in the discussion of all questions about the diagnostic and prognostic value of hyperammonemia in patients with LC. The first meeting of experts was held in-person in order to identify the most relevant for clinical practice topics, in the form of PICO questions.

The purpose of the question according to the PICO method is to highlight the problems of a patient or population (patient or population), any intervention or method (intervention), to carry out comparison, if applicable (comparison) and to discuss the result (outcome).

Once the questions were formulated, the Delphi panel discussed them online. Some of these questions were modified and finally they were agreed upon. The answers to the questions were prepared in the form of recommendations and statements and substantiated by the experts as part of evidence-based medicine.

The experts used the simplified Delphi method. The following rules were applied by the experts for approval of the statements: if the statement had been approved by less than 50 % of experts, it was rewrite and resubmitted for discussion and voting; if the statement had been approved by 50–75 % of experts, it was improved and rewrite, discussed and adopted without a second vote; if the statement had been approved by 75–90 % of experts, it was not rewritten, comments were taken into account; if the statement had been approved by more than 90 % of experts, it was adopted with small corrections.

All statements were discussed in three rounds of voting and during two online meetings, resulting in consensus among the experts, meaning that all statements were discussed, modified, and unanimously approved.

An advanced literature search was performed in the English language using the following keywords: hyperammonemia or hepatic encephalopathy or cognitive disorders and liver cirrhosis or liver disease; ammonia level measurement and liver cirrhosis; ammonia level measurement and cognitive disorders or psychiatric disorders or encephalopathy; ammonia-lowering therapy and hepatic encephalopathy and outcome or improvement or clinical course and liver cirrhosis; ammonia level measurement and sarcopenia; hepatic encephalopathy and sarcopenia; ammonia-lowering therapy and sarcopenia and outcome or improvement or clinical course and liver cirrhosis; prognostic role of ammonia and liver cirrhosis. The search was conducted in the following international databases: PubMed, Google Scholar, Web of Science, Embase, Cochrane Database, the relevant studies were also searched for at ClinicalTrials.gov.

An advanced literature search was performed in the Russian language using the same keywords. The search was conducted in the following databases: the electronic resource “The Rubricator of Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation”, eLibrary, RusMed.

The work of the experts was to formulate questions using the PICO method, make statements on each of the questions and substantiate them using the principles of evidence-based medicine, and reach the consensus using the simplified Delphi method.

The level of evidence was determined based on the criteria of the Oxford Center for Evidence-Based Medicine [33] (Tables 1 and 2).

This document discusses only ammonia-lowering medicinal products that are authorized in the Russian Federation and are mentioned in the clinical guidelines of the Ministry of Health of the

Russian Federation “Liver cirrhosis and fibrosis” (ID 715; approved in 2021)¹.

Questions and statements, recommendations

Should blood ammonia levels be measured in patients with LC and HE before the initiation of ammonia-lowering therapy?

Recommendation. It is not recommended to measure blood ammonia levels in patients with LC or any form of HE (covert or overt) before the start of ammonia-lowering therapy since hyperammonemia is the main factor of pathogenesis of this complication.

(LoE — 3, strong recommendation, 100 % consensus)

The pathophysiology of HE is based on necrosis or functional failure of hepatocytes, leading to decreased detoxification function of the liver and accumulation of toxic substances in the systemic circulation, which cross the blood-brain barrier to the brain and cause dysfunction of the central nervous system [34]. Another pathophysiologic mechanism of HE development in patients with LC and clinically significant portal hypertension is spontaneous or surgical portosystemic shunts, through which toxins formed in the

gastrointestinal tract bypass the liver and enter the systemic circulation. Other factors such as neuroinflammation, aberrant neurotransmission, bile acid signalling or microbiome; manganese excess and some others are also considered to be involved in the pathophysiology of HE, however, hyperammonemia is believed to be the key factor in the HE pathogenesis so far [35].

The role of ammonia in the pathogenesis of encephalopathy after portosystemic shunting was first demonstrated 130 years ago by a group of physiologists led by I.P. Pavlov and M.V. Nencki in the Imperial Institute of Experimental Medicine in Russia. Dogs with an Eck's fistula (a shunt between the portal vein and inferior vena cava) had behavioural changes and developed neurological symptoms that increased after meat intake, while the concentration of ammonium salts in the urine increased [36, 37]. The results of these experiments suggested that ammonia may play a central role in the development of a complex of neuropsychiatric symptoms later named HE.

Studies conducted in the following years confirmed this assumption: increased blood ammonia levels were found in patients with LC and HE [38, 39]. Although some patients with overt HE may have normal ammonia levels [40, 41] the ranges of ammonia concentrations overlap

Table 1. Level of evidence based on the Oxford Centre for Evidence-based Medicine

LoE	Criteria	Simple model for high, intermediate and low evidence
1	Systematic reviews (with homogeneity) of randomized controlled trials	Further research is unlikely to change our confidence in the estimate of benefit and risk
2	Randomized controlled trials or observational studies with dramatic effects; systematic reviews of lower quality studies (i.e. non-randomized, retrospective)	
3	Non-randomized controlled cohort / follow-up study / control arm of randomized trial (systematic review is generally better than individual study)	Further research (if performed) is likely to have an impact on our confidence in the estimate of benefit and risk and may change the estimate
4	Case-series, case-control, or historically controlled studies (systematic review is generally better than an individual study)	
5	Expert opinion (mechanism-based reasoning)	Any estimate of effect is uncertain

Note: LoE — level of evidence.

¹ Liver cirrhosis and fibrosis: Clinical guidelines. Approved by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1 (date of access: August 14, 2023).

Table 2. Grades of recommendation

Grade	Wording	Criteria
Strong	Must, shall, should, is recommended	Evidence, consistency of studies, risk-benefit ratio, patient
	Shall not, should not, is not recommended	
Weak or open	Can, may, is suggested	Preferences, ethical obligations, feasibility
	May not, is not suggested	

at different stages of HE [42]; a direct correlation between the degree of hyperammonemia and the severity of HE has been established [31, 43, 44], and ammonia level reduction has been shown to be associated with clinical improvement [39, 45, 46]

The main causes of hyperammonemia in patients with LC include loss of functioning periportal hepatocytes in which ammonia is neutralized to its final product, urea, which is excreted via the kidneys [47], and decreased ability of perivenous hepatocytes to bind ammonia to form glutamine [48].

The role of hyperammonemia in the central nervous system disorders has been proven in experimental studies and shown in histological examinations: the main damage develops in astrocytes, which play a crucial role in many aspects of brain physiology, including ammonia metabolism, neurotransmitter uptake, free radical removal, release of neurotrophic factors, and maintenance of synapse function [44].

In recent years, there have been studies that suggest measuring blood ammonia concentration in patients with HE to confirm the diagnosis, predict the development of complications, and develop new therapeutic options [34, 49]. However, there is currently insufficient evidence to support the efficacy of measuring ammonia in all patients with LC and signs of encephalopathy in routine clinical practice to improve clinical outcomes.

When is it should to measure blood ammonia levels in patients with LC and signs of encephalopathy?

Recommendation. It is recommended to measure blood ammonia levels as part of differential diagnosis of altered consciousness in patients with LC and diagnostically unclear encephalopathy.

(LoE — 3, strong recommendation, 100 % consensus)

If a patient with LC has signs of altered consciousness, a standardized diagnostic evaluation by a multidisciplinary team should be conducted

[33, 50]. Altered consciousness can be caused by extrahepatic conditions that cause or exacerbate HE symptoms, these are so-called precipitating factors. Among them are well-known factors: infections (pneumonia, urinary infection, spontaneous bacterial peritonitis, sepsis, acute gastroenteritis and others) [51], gastrointestinal bleeding [52], constipation, excessive breakdown of glutamine by small intestinal glutaminases [53], dehydration, hyponatremia [54], hypokalemia [55, 56], uncontrolled use of diuretics, alcohol consumption [57], use of benzodiazepines, excessive protein intake [58, 59] and factors whose role in the development of HE has been actively discussed in recent years: loss of skeletal muscle mass (sarcopenia) [29, 60] and transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement [61–63].

The precipitating factors of HE development in patients with LC may be observed in isolation or in various combinations and are accompanied by hyperammonemia. In patients demonstrating signs of HE, they should be ruled out based on the results of standard clinical examination and laboratory tests. Interventions aimed at eliminating/correcting these factors, in combination with ammonia-lowering therapy, are accompanied by clinical improvement of HE [64–67].

If this approach is ineffective, it is advisable to measure the ammonia concentration: high concentration requires the modification of ammonia-lowering therapy (dose increase, use of combination regimens) and active search for precipitating factors that have not been eliminated yet, while normal concentrations require search for alternative causes of altered consciousness.

There is a separate group of causes of altered consciousness in patients with LC that produce their potent independent effect on the central nervous system (without the involvement of hepatic failure and portosystemic shunts). These causes include intracranial lesions (subdural hematoma, intracranial hemorrhage, tumor, stroke, abscess), inflammatory diseases of the central nervous system (meningitis, encephalitis), metabolic encephalopathy (diabetes mellitus, severe anemia), Wernicke encephalopathy, the use of

psychoactive substances (antipsychotics, sedatives, antidepressants) [64, 68–70].

In such cases, measurement of ammonia concentration may be useful: ammonia levels within the reference ranges require active search for other causes of altered consciousness (not associated with HE) as part of differential diagnosis.

It is necessary to remember about extrahepatic causes of hyperammonemia, which should be ruled out in the absence of precipitating factors or no response to adequate ammonia-lowering therapy [1].

Which method of measuring blood ammonia concentration is the most preferable in routine clinical practice?

Statement. The most preferable method of measuring blood ammonia is its determination in the capillary blood using a rapid test. (LoE – 3, 100 % consensus)

All methods of blood ammonia measurement can be divided into two groups: conventional and rapid tests.

Conventional laboratory methods for the determination of blood ammonia concentrations are difficult to perform, time-consuming and involve the following steps: isolation of ammonia from the sample, ammonia capture followed by quantification by titration, colorimetry/fluorimetry, electrode or enzymatic assays [71].

The first factor limiting the use of these methods in routine clinical practice is the need to standardize a large number of complex technical conditions: the need to draw blood into a cooled vacuum tube with anticoagulant, immediate placement of the sample on ice, refrigerated centrifugation, and a lot of other factors. Ammonia levels in whole blood plasma maintained at 4 °C remain stable for less than 1 hour. If concentration measurements are not carried out immediately, the samples should be frozen, otherwise the persisting metabolism of red blood cells and platelets *in vitro* will lead to increased ammonia concentrations [72, 73]. Each laboratory adopts a different standard of the testing protocol, resulting in various results, as occurred in a recently published study [74]. Venous blood samples collected from patients with LC and HE were placed in a cooled tube, centrifuged in a refrigerator, then divided into two parts to determine on-site ammonia levels and sent to a central laboratory; for this purpose, the samples were frozen

at –70 °C and stored at the same or lower temperature in a freezer. The study was conducted at multiple centers, and each of the local laboratories followed a different testing protocol. As a result, the ammonia concentrations measured in the local laboratories and in the centralized laboratory differed, which caused misrepresentation of the testing results [74].

In the Russian Federation, there is currently a rapid test for the determination of blood ammonia concentrations using a portable device PocketChem BA PA-4140 (ARKRAY Factory, Inc., Japan)². This method was developed in 1992 as an alternative to conventional tests. The rapid test is a dry chemistry test that requires a disposable reagent test strip AMMONIA TEST KIT II (ARKRAY Factory, Inc., Japan)³, on which one drop of whole blood is applied (a microcapillary is attached for taking the required volume, i.e. 20 µL), ammonium ion in the blood sample turns into ammonia gas in the test strip and diffuses onto the indicator layer, which intensity of colour change is used to calculate the ammonia concentration using reflectance photometry. The device is very easy to use, fast (measurement takes about 3 min), accurate and reproducible [75], which makes it most suitable for bedside use. The method is comparable to values obtained by conventional methods: the intra-assay coefficient of variation does not exceed 6.5 % [76].

Ammonia concentrations in patients with LC can be measured in arterial, venous, and capillary blood samples [39, 43, 77]. The brain ammonia utilization rate has been shown to directly correlate with arterial ammonia concentration [78]. Current studies show an arteriovenous difference of blood ammonia in patients with LC due to the uptake of ammonia by muscles and its binding to form glutamine [78, 79]. Moreover, a wide variability of serum ammonia levels in healthy volunteers has been established when using conventional test methods [80]. In addition to this limitation, possible tourniquet-induced ischemia, which may affect the ammonia concentration in the venous sample, has been discussed [81]. Therefore, it is preferable to measure the levels of ammonia in arterial blood, but this method requires a good practical skill in performing arterial punctures.

Ammonia levels in capillary blood most closely match those in arterial blood, so capillary blood sampling may be a good alternative to more invasive arterial blood sampling [82]. When performing capillary blood testing, it is crucial to

² Marketing authorization certificate for the medical device No. RZN No. 2014/1901 issued on September 16, 2014.

³ Marketing authorization certificate for the medical device No. RZN No. 2014/1845 issued on August 11, 2014.

properly choose the sampling site. For example, artificially elevated ammonia levels can be obtained when blood sampling is performed from a finger as a result of contamination of the sample with sweat [83]. The ammonia concentration in capillary blood obtained from the earlobe, which does not contain sweat glands, more accurately reflects the true ammonia concentration [71, 84].

In the first published studies, the reference ranges for the rapid test for measuring fasting ammonia in arterial blood and in capillary blood taken from the earlobe in healthy volunteers ranged from 8 to 35 $\mu\text{mol/L}$ [71, 84, 85]. When evaluating the measured capillary blood ammonia concentration using the PocketChem BA PA-4140, the units of measurement must be taken into account. The device has the option to change the units of measurement ammonia level: in $\mu\text{g/dL}$ or $\mu\text{mol/L}$. The upper limit of normal specified for the test strips is 76 $\mu\text{g/dL}$ (measuring range — 10–400 $\mu\text{g/dL}$) and 54 $\mu\text{mol/L}$ (measuring range — 8–285 $\mu\text{mol/L}$).

What is the effect of ammonia-lowering therapy on HE outcomes in patients with LC?

Statement. The use of ammonia-lowering therapy in patients with LC improves outcomes of all types of HE (covert or overt).
(LoE — 1, 100 % consensus)

Two groups of medicinal products with an ammonia-lowering effect are authorized in the Russian Federation: medicinal products that stimulate ammonia detoxification and medicinal products that reduce ammonia production in the intestine. Both groups are recommended for use in adult patients with LC in the treatment of covert or overt HE⁴.

The most commonly used medicinal product from the first group: L-ornithine-L-aspartate (LOLA) is a stable salt of L-ornithine and L-aspartate, which readily dissociates into its constituent amino acids [86]. L-ornithine is a substrate of the urea cycle and an activator of its key enzyme, carbamoyl phosphate synthetase, in periportal hepatocytes. L-aspartate is converted by transamination to glutamate, which is capable of binding ammonia in perivenous hepatocytes, skeletal muscle, and brain. Through these metabolic pathways, both amino acids participate in reactions in which the ammonia molecule is incorporated into urea and glutamine, resulting in a decrease in blood ammonia concentrations

[86]. The presence of reserve ammonia detoxification systems in patients with LC was first shown almost 50 years ago in the clinical settings: administration of LOLA reduced hyperammonemia induced by ammonium chloride intake [87]. LOLA is available in two dosage forms: intravenous and oral.

The agents that reduce the ammonia production in the intestine include nonabsorbable disaccharides (lactulose) and antibiotics, and among them, the most preferable product is currently the one with minimal systemic absorption, namely rifaximin (rifaximin-alpha). Lactulose reduces the ammonia production due to its laxative effect, acidification of colon contents and prebiotic properties [88, 89]. Rifaximin produces an ammonia-lowering effect by modifying the gut microbiome [90, 91]. Both medicinal products are available in the oral dosage form.

There is no gold standard for ammonia-lowering therapy in patients with LC and HE. The Cochrane systematic review on HE (2019) presents a conclusion that there is insufficient evidence to determine the effect of all used ammonia-lowering agents for the prevention and treatment of HE in adult patients with LC, and a suggestion that more evidence is needed to assess their efficacy and safety [92]. However, it is very difficult to conduct international multicenter, double-blind, randomized placebo-controlled trials, which serve as the basis for systematic reviews and meta-analyses, in patients with HE for the following reasons: the variety of HE forms (episodic, persistent, recurrent), ethical considerations (use of placebo in patients with overt HE), multiple effects of precipitating factors, lack of standardized methods of covert HE assessment, impossibility to remain blind in trials involving lactulose due to the need to achieve its main laxative effect for the treatment of HE, as well as limited availability of ornithine and rifaximin in some countries.

Overt HE

The efficacy of LOLA in patients with overt HE (episodic or persistent type) grades 2–4 of the West Haven classification has been demonstrated in three meta-analyses [93–95]. LOLA (daily oral dose of 9–18 g or intravenous dose of 20 g, treatment duration of 3 to 14 days) was more effective in reducing HE symptoms, mortality rate, rate, and extent of a decrease in both fasting and postprandial hyperammonemia compared

⁴ Liver cirrhosis and fibrosis. Approved by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation. Approved in 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/715_1 (date of access: October 14, 2023).

with placebo/no intervention. However, the tolerance ratio and incidence of adverse events were similar in the LOLA group and placebo/no intervention groups.

Comparison of LOLA with other ammonia-lowering agents for the treatment of overt HE has shown either the similar effect [6] or superiority of LOLA with respect to clinical improvement, reduction in ammonia concentration, and tolerability [6, 96].

Lactulose is effective in improving symptoms of overt HE and improving survival rates compared to placebo/no intervention [97]. The product may be administered through a gastric/nasogastric tube or as enemas. During use, the development of adverse events (diarrhea, bloating, abdominal pain), hyponatremia is possible. The latter should be monitored: hyponatremia itself may be a precipitating factor for the HE development.

The clinical efficacy of rifaximin is equivalent to lactulose, however, the former has a better safety profile [98]. Rifaximin and lactulose have demonstrated similar efficacy in the treatment of overt HE grades 2–3 [99].

Combination therapy with rifaximin and lactulose improves clinical efficacy, reduces hospital length of stay, and mortality in patients with HE compared to lactulose monotherapy [100, 101].

Combination of three ammonia-lowering agents can be used in patients with severe overt HE (grades 3–4). The addition of LOLA for 5 days to the combination of lactulose and rifaximin compared to the addition of placebo improved grades of HE, recovery time from encephalopathy, with lower 28-day mortality [102].

After acute bleeding from esophageal/gastric varices, patients with LC are likely to develop an episode of overt HE. In such cases, LOLA (oral or intravenous dosage form) [103] or lactulose [104] may be used for primary prophylaxis of overt HE.

At present, there is no evidence to recommend any of the ammonia-lowering agents as monotherapy for primary prevention of overt HE after transjugular intrahepatic portosystemic shunt placement, perhaps combination therapy may produce a more significant effect [105, 106].

Secondary prophylaxis of HE usually includes the combination therapy, in particular, a combination of lactulose and rifaximin has demonstrated the reduction in the HE recurrence

and HE-related hospitalization in patients with decompensated LC in one-year follow-up [107].

Covert HE

LOLA (daily oral dose of 9–18 g) and lactulose (daily dose of 30 mL) have been shown to have similar efficacy in the treatment of covert HE (grade 1 of the West Haven classification) for 14 days [6, 7].

In patients with minimal HE treated for 3 months, the efficacy of primary prophylaxis of overt HE, improvement in the results of psychometric tests, and improvement of the quality of life were similar in patients receiving LOLA and lactulose, while LOLA was better tolerated [95, 103].

A meta-analysis of studies in patients with minimal HE comparing the use of LOLA with placebo/no-treatment has shown the improvement of the psychometric test results in patients receiving LOLA, lactulose and rifaximin. Also, improvement has been demonstrated in patients who received LOLA or lactulose for the prevention of overt HE. The mean duration of treatment was 2–3 months; LOLA was used at a dose of 9–18 g/day; rifaximin — at a dose of 1,100–1,200 mg/day, and lactulose — at a dose of 30–60 mL/day [108].

In patients with HE, therapy with LOLA, lactulose or rifaximin improves health-related quality of life and social functioning [109, 110].

Is it should to measure blood ammonia levels in patients with LC and sarcopenia?

Recommendation. It is not suggested to measure blood ammonia levels in patients with LC and sarcopenia since hyperammonemia is the main factor of pathogenesis of this complication. (LoE — 4, weak recommendation, 100 % consensus)

The course of LC is often accompanied by muscle disorders: atrophy, sarcopenia and myosteatosis. These disorders are caused by several factors: increased catabolism in cirrhosis (when essential amino acids necessary for muscle protein production are used for albumin synthesis or gluconeogenesis due to the depletion of glycogen stores); malnutrition; decreased levels of testosterone and growth hormone; sedentary lifestyle, etc. [111].

The association between hyperammonemia and sarcopenia has been established. In patients with LC, the mechanism of ammonia detoxification changes: due to decreased activity of the ornithine cycle enzymes and glutamine synthesis

in the liver (as well as the presence of porto-systemic shunts), skeletal muscle takes up more ammonia and plays a major role in (temporarily) detoxifying ammonia to glutamine.

Therefore, the development of sarcopenia in patients with LC is associated with hyperammonemia and an increased risk of developing both covert and overt HE [60, 112].

Ammonia detoxification in muscles occurs via glutamine synthesis: an ammonia molecule combines with a glutamate molecule, and the reaction requires ATP energy. Alpha-ketoglutarate (an intermediate product of the tricarboxylic acid cycle) and branched-chain amino acids (BCAAs) are required to produce sufficient amounts of glutamate. In patients with hyperammonemia, ammonia detoxification in muscles leads to depletion of α -ketoglutarate, BCAA, and ATP stores, resulting in a decreased protein synthesis, oxidative stress, and uncontrolled autophagy [113–116].

Other mechanisms contributing to the decrease of skeletal muscle protein synthesis in patients with hyperammonemia are also being considered, particularly, myostatin activation via NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [117]. In an experimental model, a reduce in myotube diameter, impaired protein synthesis, and increased autophagy were observed in response to hyperammonemia and partially reversed following 24-hour and 48-hour withdrawal of ammonium acetate. [118].

All the mechanisms described above contribute to the loss of muscle mass with even greater accumulation of ammonia, forming a *circulus vitiosus* [119]. Currently, there is no evidence to support the need to measure ammonia levels in patients with LC and sarcopenia in routine clinical practice to improve clinical outcomes.

What ammonia-lowering agents are effective in combination therapy for sarcopenia in patients with LC?

Statement. In patients receiving combination therapy for LC and sarcopenia, the following ammonia-lowering agents may be potentially effective: ornithine (LOLA) and rifaximin; their use can improve the clinical outcome.
(LoE — 4, 100 % consensus)

Patients with LC and sarcopenia may be prescribed both pharmaceutical and non-pharmaceutical therapies. Modern non-pharmaceutical therapy is based on the combination of physical

activity (moderate strength workouts) and balanced diet. The latter includes the consumption of a sufficient amount of protein (1.2–1.5 g/kg body weight) to prevent protein catabolism in muscles and a high-calorie daily diet (30–35 kcal/kg body weight per day for non-obese patients) [120–122].

The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) [120] and the Indian National Association for Study of the Liver [122], the RSLS and the Russian Gastroenterology Association [17] recommend long-term oral supplementation with BCAA (0.25 g/kg/day) in patients with advanced stages of LC in order to reduce the risk of cirrhosis decompensation and to improve the quality of life. Recently published meta-analyses have demonstrated the efficacy of BCAAs in terms of increased muscle mass; however, the effect on muscle strength has not been established [123, 124].

Several studies conducted in Japan have shown the effect of L-carnitine in combination with BCAAs on preventing muscle mass loss, reducing the incidence of muscle cramps, and treating hyperammonemia that is refractory to lactulose, non-absorbable antibiotics, and low-protein diets [125–129]. The primary function of L-carnitine is to transport long-chain fatty acids into the mitochondria for subsequent beta-oxidation, potentially reducing energy deficits in patients with hyperammonemia. The ESPEN guidelines do not specify L-carnitine [120].

Among patients with cirrhosis, there is a subgroup of patients who develop HE when having normal protein consumption. This phenomenon, considered to be historical by the ESPEN, is called protein intolerance [120]. A significant increase in the ammonia concentration in patients with LC after protein intake is considered to be the major mechanism for the development of protein intolerance. Intravenous administration of LOLA at a dose of 20–40 g resulted in a decrease in the postprandial ammonia concentration after the intake of oral protein loads: 0.25 g/kg in the morning and 0.5 g/kg at lunch [130], which can be considered as a therapeutic option in such patients.

Experimental and clinical data on the effects of LOLA on sarcopenia have been obtained. A randomized clinical study in patients with LC receiving LOLA supplementation in addition to protein intake has shown that the muscle protein synthesis rates measured in percutaneous biopsies

of anterior tibialis muscle improved significantly compared to placebo [131]. Experimental hyperammonemia induced in rats by portosystemic shunt placement resulted in decreased lean body mass and grip strength. Four-week oral administration of LOLA and rifaximin was associated with decreased ammonia concentration, increased protein synthesis in the calf muscle, muscle fiber diameter and skeletal muscle weight, and grip strength [118].

Another positive effect of LOLA in patients with sarcopenia is an increase in the production of L-arginine and consequently nitric oxide,

leading to the S-nitrosylation of calpain results in slowing of sarcopenia in aging [119].

Conclusion

The statements in this document have been prepared by the experts in the management of patients with liver cirrhosis and its major complications in clinical practice. The experts are experienced in research on hyperammonemia and its role in the development of complications of liver cirrhosis and are qualified in evaluating the respective diagnostic tests and therapeutic options.

Members of the Expert Group

Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Okovityi S.V.

Work with literature sources and text

Gulyaeva K.A., Ostrovskaya A.S.

Scientific project director

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Russian Scientific Liver Society.

Состав экспертной группы

Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Бугверов А.О., Жаркова М.С., Маевская М.В., Надинская М.Ю., Оковитый С.В.

Работа с литературой и текстом

Гуляева К.А., Островская А.С.

Научный руководитель проекта

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; Президент Российского общества по изучению печени (РОПИП).

References / Литература

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Алексеенко С.А., Бугверов А.О., Плотникова Е.Ю., Долгушина А.И. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;(12):4–23. [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Alekseenko S.A., Bueverov A.O., Plotnikova E.Yu., Dolgushina A.I., et al. Russian Consensus "Hyperammonemia in Adults". *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;(12):4–23. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-4-23
2. Kircheis G., Nilius R., Held C., Berndt H., Buchner M., Görtelmeyer R., et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology*. 1997;25(6):1351–60. DOI: 10.1002/hep.510250609
3. Stauch S., Kircheis G., Adler G., Beckh K., Ditschuneit H., Görtelmeyer R., et al. Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephalopathy: Results of a placebo-controlled double-blind study. *J Hepatol*. 1998;28(5):856–64. DOI: 10.1016/s0168-8278(98)80237-7
4. Ahmad I., Khan A.A., Alam A., Dilshad A., Butt A.K., Shafqat F., et al. L-ornithine-L-aspartate infusion efficacy in hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(11):684–7.
5. Abid S., Jafri W., Mumtaz K., Islam M., Abbas Z., Shah H.A., et al. Efficacy of L-ornithine-L-aspartate as an adjuvant therapy in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2011;21(11):666–71.
6. Poo J.L., Góngora J., Sánchez-Avila F., Aguilar-Castillo S., García-Ramos G., Fernández-Zertuche M., et al. Efficacy of oral L-ornithine-L-aspartate in cirrhotic patients with hyperammonemic hepatic encephalopathy. Results of a randomized, lactulose-controlled study. *Ann Hepatol*. 2006;5(4):281–8.
7. Mittal V.V., Sharma B.C., Sharma P., Sarin S.K. A randomized controlled trial comparing lactulose, probiotics, and L-ornithine L-aspartate in treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23(8):725–32. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32834696f5
8. Wang P.L., Djerboua M., Flemming J.A. Cause-specific mortality among patients with cirrhosis in a population-based cohort study in Ontario (2000–2017). *Hepatol Commun*. 2023;7(7):e00194. DOI: 10.1097/HC9.000000000000194
9. Zipprich A., Garcia-Tsao G., Rogowski S., Fleig W.E., Seufferlein T., Dollinger M.M. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(9):1407–14. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
10. Romero-Gómez M., Boza F., García-Valdecasas M.S., García E., Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2718–23. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.04130.x
11. Jepsen P., Ott P., Andersen P.K., Sørensen H.T., Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: A Danish population-based cohort study. *Hepatology*. 2010;51(5):1675–82. DOI: 10.1002/hep.23500
12. Saunders J.B., Walters J.R., Davies A.P., Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6260):263–6. DOI: 10.1136/bmj.282.6260.263

13. Amodio P., Del Piccolo F., Pettenò E., Mapelli D., Angeli P., Iemmolo R., et al. Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. *J Hepatol.* 2001;35(1):37–45. DOI: 10.1016/S0168-8278(01)00129-5
14. Dharel N., Bajaj J.S. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2015;5 (Suppl 1):S37–41. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.001
15. D'Amico G., Morabito A., Pagliaro L., Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986;31(5):468–75. DOI: 10.1007/BF01320309
16. Coltorti M., Del Vecchio-Blanco C., Caporaso N., Gallo C., Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. *National Project on Liver Cirrhosis Group. Ital J Gastroenterol.* 1991;23(1):42–8.
17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жуговая С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
18. Patidar K.R., Bajaj J.S. Covert and overt hepatic encephalopathy: Diagnosis and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2048–61. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.06.039
19. Sharma P., Sharma B.C., Puri V., Sarin S.K. Critical flicker frequency: Diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2007;47(1):67–73. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.02.022
20. Bajaj J.S. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2(6):785–90. DOI: 10.1586/17474124.2.6.785
21. Romero-Gómez M., Córdoba J., Jover R., del Olmo J.A., Ramirez M., Rey R., et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology.* 2007;45(4):879–85. DOI: 10.1002/hep.21586
22. Yuan S., Larsson S.C. Epidemiology of sarcopenia: Prevalence, risk factors, and consequences. *Metabolism.* 2023;144:155533. DOI: 10.1016/j.metabol.2023.155533
23. Kim G., Kang S.H., Kim M.Y., Baik S.K. Prognostic value of sarcopenia in patients with liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186990. DOI: 10.1371/journal.pone.0186990
24. van Vugt J.L.A., Alferink L.J.M., Buettner S., Gaspersz M.P., Bot D., Darwish Murad S., et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *J Hepatol.* 2018;68(4):707–14. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.11.030
25. Chang K.V., Chen J.D., Wu W.T., Huang K.C., Lin H.Y., Han D.S. Is sarcopenia associated with hepatic encephalopathy in liver cirrhosis? A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2019;118(4):833–42. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.09.011
26. Wijarnpreecha K., Werlang M., Panjawan P., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J., et al. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol.* 2020;19(3):245–50. DOI: 10.1016/j.aohp.2019.06.007
27. Deutsch-Link S., Moon A.M., Jiang Y., Barritt A.S. 4th, Tapper E.B. Serum ammonia in cirrhosis: Clinical impact of hyperammonemia, utility of testing, and national testing trends. *Clin Ther.* 2022;44(3):e45–57. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.01.008
28. Hanai T., Shiraki M., Watanabe S., Kochi T., Imai K., Suetsugu A., et al. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2017;47(13):1359–67. DOI: 10.1111/hepr.12873
29. Bhanji R.A., Moctezuma-Velazquez C., Duarte-Rojo A., Ebadi M., Ghosh S., Rose C., et al. Myosteatosis and sarcopenia are associated with hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Hepatol Int.* 2018;12(4):377–86. DOI: 10.1007/s12072-018-9875-9
30. Tantai X., Yeo Y.H., Wang J., Ji F. Reply to: "Gut liver muscle brain axis: A comprehensive viewpoint on prognosis in cirrhosis". *J Hepatol.* 2022;77(1):263–5. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.013
31. Shalimar, Sheikh M.F., Mookerjee R.P., Agarwal B., Acharya S.K., Jalan R. Prognostic role of ammonia in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(3):982–94. DOI: 10.1002/hep.30534
32. Tranah T.H., Ballester M.P., Carbonell-Asins J.A., Ampuero J., Alexandrino G., Caracoste A., et al. Plasma ammonia levels predict hospitalisation with liver-related complications and mortality in clinically stable outpatients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;77(6):1554–63. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.07.014
33. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; 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
34. Lu K. Cellular pathogenesis of hepatic encephalopathy: An update. *Biomolecules.* 2023;13(2):396. DOI: 10.3390/biom13020396
35. Blaney H., DeMorrow S. Hepatic encephalopathy: Thinking beyond ammonia. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2022;19(1):21–4. DOI: 10.1002/cld.1163
36. Hahn M., Massen O., Nencki M., Pawlow J. Die Eck'sche Fistel zwischen der unteren Hohlvene und der Pfortader und ihre Folgen für den Organismus. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 1893;32:161–210. DOI: 10.1007/BF01995065
37. Nencki M., Zaleski J. Ueber die Bestimmung des Ammoniaks in thierischen Flüssigkeiten und Geweben. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.* 1895;36:385–94. DOI: 10.1007/BF01824322
38. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med.* 1963;58:1–24. DOI: 10.7326/0003-4819-58-1-1
39. Надинская М.Ю., Подымова С.Д. Гепамерц (орнитин-аспарат) в лечении печеночной энцефалопатии при циррозе печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 1999;9(1):53–8. [Nadinskaia M.Yu., Podymova S.D. Hepa-merz (ornithine aspartate) in the treatment of hepatic encephalopathy in liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 1999;9(1):53–8. (In Russ.)].
40. Kundra A., Jain A., Banga A., Bajaj G., Kar P. Evaluation of plasma ammonia levels in patients with acute liver failure and chronic liver disease and its correlation with the severity of hepatic encephalopathy and clinical features of raised intracranial tension. *Clin Biochem.* 2005;38(8):696–9. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2005.04.013
41. Gundling F., Zelihic E., Seidl H., Haller B., Umgelter A., Schepp W., et al. How to diagnose hepatic encephalopathy in the emergency department. *Ann Hepatol.* 2013;12(1):108–14.
42. Nicolao F., Efrati C., Masini A., Merli M., Attali A.F., Riggio O. Role of determination of partial pressure of ammonia in cirrhotic patients with and without hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2003;38(4):441–6. DOI: 10.1016/S0168-8278(02)00436-1
43. Ong J.P., Aggarwal A., Krieger D., Easley K.A., Karafa M.T., Van Lente F., et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy.

- Am J Med.* 2003;114(3):188–93. DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01477-8
44. Jayakumar A.R., Norenberg M.D. Hyperammonemia in hepatic encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol.* 2018;8(3):272–80. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.06.007
 45. Butterworth R.F., McPhail M.J.W. L-ornithine L-aspartate (LOLA) for hepatic encephalopathy in cirrhosis: Results of randomized controlled trials and meta-analyses. *Drugs.* 2019;79(Suppl 1):31–7. DOI: 10.1007/s40265-018-1024-1
 46. Sharma K., Pant S., Misra S., Dwivedi M., Misra A., Narang S., et al. Effect of rifaximin, probiotics, and l-ornithine l-aspartate on minimal hepatic encephalopathy: A randomized controlled trial. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(4):225–32. DOI: 10.4103/1319-3767.136975
 47. Häussinger D., Lamers W.H., Moorman A.F. Hepatocyte heterogeneity in the metabolism of amino acids and ammonia. *Enzyme.* 1992;46(1–3):72–93. DOI: 10.1159/000468779
 48. Fleming K.E., Wanless I.R. Glutamine synthetase expression in activated hepatocyte progenitor cells and loss of hepatocellular expression in congestion and cirrhosis. *Liver Int.* 2013;33(4):525–34. DOI: 10.1111/liv.12099
 49. Jalan R., Rose C.F. Heretical thoughts into hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2022;77(2):539–48. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.03.014
 50. Akhtar A.J., Alamy M.E., Yoshikawa T.T. Extrahepatic conditions and hepatic encephalopathy in elderly patients. *Am J Med Sci.* 2002;324(1):1–4. DOI: 10.1097/00000441-200207000-00001
 51. Wang Q.M., Ji Q., Duan Z.J., Zhang M., Chang Q.Y. A study on the position and etiology of infection in cirrhotic patients: A potential precipitating factor contributing to hepatic encephalopathy. *Exp Ther Med.* 2013;6(2):584–90. DOI: 10.3892/etm.2013.1137
 52. Olde Damink S.W., Dejong C.H., Deutz N.E., van Berlo C.L., Soeters P.B. Upper gastrointestinal bleeding: An ammoniagenic and catabolic event due to the total absence of isoleucine in the haemoglobin molecule. *Med Hypotheses.* 1999;52(6):515–9. DOI: 10.1054/mehy.1998.0026
 53. Romero-Gómez M. Role of phosphate-activated glutaminase in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2005;20(4):319–25. DOI: 10.1007/s11011-005-7913-5
 54. Younas A., Riaz J., Chughtai T., Maqsood H., Saim M., Qazi S., et al. Hyponatremia and its correlation with hepatic encephalopathy and severity of liver disease. *Cureus.* 2021;13(2):e13175. DOI: 10.7759/cureus.13175
 55. Gaduputi V., Chandrala C., Abbas N., Tariq H., Chilimuri S., Balar B. Prognostic significance of hypokalemia in hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology.* 2014;61(133):1170–4.
 56. Ullah H., Shabana H., Rady M.A., Abdelsameea E., Youssef M.I., Helmy H.A., et al. Hypokalemia as a responsible factor related with the severity of hepatic encephalopathy: A wide multination cross-sectional study. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(6):2427–31. DOI: 10.1097/MS9.0000000000000470
 57. Holmuhamedov E.L., Czerny C., Beeson C.C., Lemasters J.J. Ethanol suppresses ureagenesis in rat hepatocytes: Role of acetaldehyde. *J Biol Chem.* 2012;287(10):7692–700. DOI: 10.1074/jbc.M111.293399
 58. Ali M.H., Kabir M.A., Islam M.S., Rahim C.M., Hasan M.K., Islam M.K., et al. Study on precipitating factor of chronic hepatic encephalopathy. *Mymensingh Med J.* 2020;29(4):800–6.
 59. Nguyen D.L., Morgan T. Protein restriction in hepatic encephalopathy is appropriate for selected patients: A point of view. *Hepatol Int.* 2014;8(2):447–51. DOI: 10.1007/s12072-013-9497-1
 60. Nardelli S., Lattanzi B., Merli M., Farcomeni A., Gioia S., Ridola L., et al. Muscle alterations are associated with minimal and overt hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2019;70(5):1704–13. DOI: 10.1002/hep.30692
 61. Bellafante D., Gioia S., Faccioli J., Riggio O., Ridola L., Nardelli S. Old and new precipitants in hepatic encephalopathy: A new look at a field in continuous evolution. *J Clin Med.* 2023;12(3):1187. DOI: 10.3390/jcm12031187
 62. Schindler P., Heinzow H., Trebicka J., Wildgruber M. Shunt-induced hepatic encephalopathy in TIPS: Current approaches and clinical challenges. *J Clin Med.* 2020;9(11):3784. DOI: 10.3390/jcm9113784
 63. Li Y., Guo Y., Wang X., Gao L. Association between sarcopenia and hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Abdom Radiol (NY).* 2023. (Online ahead of print). DOI: 10.1007/s00261-023-04095-6
 64. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D., et al. Challenges in diagnosing hepatic encephalopathy. *Neurochem Res.* 2015;40(2):265–73. DOI: 10.1007/s11064-014-1416-x
 65. Xu X.Y., Ding H.G., Li W.G., Jia J.D., Wei L., Duan Z.P., et al. Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2019;25(36):5403–22. DOI: 10.3748/wjg.v25.i36.5403
 66. Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(2):83–127. DOI: 10.3350/cmh.2019.0010n
 67. Vilstrup H., Amodio P., Bajaj J., Cordoba J., Ferenci P., Mullen K.D., et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology.* 2014;60(2):715–35. DOI: 10.1002/hep.27210
 68. Amodio P., Montagnese S. Lights and shadows in hepatic encephalopathy diagnosis. *J Clin Med.* 2021;10(2):341. DOI: 10.3390/jcm10020341
 69. Garcia-Pagan J.C., Francoz C., Montagnese S., Senzolo M., Mookerjee R.P. Management of the major complications of cirrhosis: Beyond guidelines. *J Hepatol.* 2021;75 Suppl 1:S135–46. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.027
 70. Rao R., Topiwala A. Alcohol use disorders and the brain. *Addiction.* 2020;115(8):1580–9. DOI: 10.1111/add.15023
 71. Huizenga J.R., Gips C.H., Conn H.O., Jansen P.L. Determination of ammonia in ear-lobe capillary blood is an alternative to arterial blood ammonia. *Clin Chim Acta.* 1995;239(1):65–70. DOI: 10.1016/0009-8981(95)006101-i
 72. Barsotti R.J. Measurement of ammonia in blood. *J Pediatr.* 2001;138(1 Suppl):S11–9;discussion S19–20. DOI: 10.1067/mpd.2001.111832
 73. da Fonseca-Wollheim F. Preanalytical increase of ammonia in blood specimens from healthy subjects. *Clin Chem.* 1990;36(8 Pt 1):1483–7.
 74. Rahimi R.S., Safadi R., Thabut D., Bhamidimarri K.R., Pylsopoulos N., Potthoff A., et al. Efficacy and safety of ornithine phenylacetate for treating overt hepatic encephalopathy in a randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(12):2626–35.e7. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.10.019
 75. Huizenga J.R., Tangeman A., Gips C.H. A rapid method for blood ammonia determination using the new blood ammonia checker (BAC) II. *Clin Chim Acta.* 1992;210(1–2):153–5. DOI: 10.1016/0009-8981(92)90054-t
 76. Huizenga J.R., Gips C.H. Measurements of ammonia in blood. A comparison of three analytical methods. *Tijdschr NVKC.* 1985;10:105–7.
 77. Kajla N. Comparison of arterial vs venous ammonia levels in hepatic encephalopathy. *AMEI's Curr Trends Diagn Treat.* 2019;3(2):59–63.
 78. Lockwood A.H., McDonald J.M., Reiman R.E., Gelbard A.S., Laughlin J.S., Duffy T.E., et al. The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest.* 1979;63(3):449–60. DOI: 10.1172/JCI109322
 79. Olde Damink S.W., Jalan R., Redhead D.N., Hayes P.C., Deutz N.E., Soeters P.B. Interorgan ammonia and amino acid metabolism in metabolically stable patients with cirrhosis and a TIPSS. *Hepatology.* 2002;36(5):1163–71. DOI: 10.1053/jhep.2002.36497
 80. Bajaj J.S., Bloom P.P., Chung R.T., Hassanein T.I., Padilla-Martinez M., Kayali Z., et al. Variability and

- lability of ammonia levels in healthy volunteers and patients with cirrhosis: Implications for trial design and clinical practice. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(5):783–5. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000384
81. Lockwood A.H. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3–4):345–9. DOI: 10.1023/b:mebr.0000043980.74574.eb
 82. McCullough H. A simple micro technique for the determination of blood ammonia and a note on the effect of exercise. *Clin Chim Acta.* 1968;19:101–5. DOI: 10.1016/0009-8981(68)90194-0
 83. Brusilow S.W., Gordes E.H. Ammonia secretion in sweat. *Am J Physiol.* 1968;214(3):513–7. DOI: 10.1152/ajplegacy.1968.214.3.513
 84. Huizenga J.R., Tangerman A., Gips C.H. Determination of ammonia in biological fluids. *Ann Clin Biochem.* 1994;31(Pt 6):529–43. DOI: 10.1177/000456329403100602
 85. Huizenga J.R., van Dam G.M., Gips C.H. Arterial ammonia with Blood Ammonia Checker II and with indophenol reaction to assess presence of hepatic encephalopathy. *Clin Chim Acta.* 1996;252(1):73–82. DOI: 10.1016/0009-8981(96)06324-3
 86. Kircheis G., Luth S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of L-ornithine L-aspartate (LOLA) in hepatic encephalopathy. *Drugs.* 2019;79(Suppl 1):23–9. DOI: 10.1007/s40265-018-1023-2
 87. Henglein-Ottermann D. Influence of ornithine aspartate on the experimentally induced hyperammoniemia. Clinico-experimental study. *Ther Ggw.* 1976;115(9):1504–18. (In German).
 88. Zhu Z.Y., Cui D., Gao H., Dong F.Y., Liu X.C., Liu F., et al. Efficient synthesis and activity of beneficial intestinal flora of two lactulose-derived oligosaccharides. *Eur J Med Chem.* 2016;114:8–13. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.03.007
 89. Levitt D.G., Levitt M.D. A model of blood-ammonia homeostasis based on a quantitative analysis of nitrogen metabolism in the multiple organs involved in the production, catabolism, and excretion of ammonia in humans. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:193–215. DOI: 10.2147/CEG.S160921
 90. Won S.M., Oh K.K., Gupta H., Ganesan R., Sharma S.P., Jeong J.J., et al. The link between gut microbiota and hepatic encephalopathy. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):8999. DOI: 10.3390/ijms23168999
 91. Caraceni P., Vargas V., Solà E., Alessandria C., de Wit K., Trebicka J., et al. The use of rifaximin in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2021;74(3):1660–73. DOI: 10.1002/hep.31708
 92. Zacharias H.D., Zacharias A.P., Gluud L.L., Morgan M.Y. Pharmacotherapies that specifically target ammonia for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in adults with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD012334. DOI: 10.1002/14651858.CD012334.pub2
 93. Jiang Q., Jiang X.H., Zheng M.H., Chen Y.P. L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24(1):9–14. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05582.x
 94. Bai M., Yang Z., Qi X., Fan D., Han G. L-ornithine-L-aspartate for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(5):783–92. DOI: 10.1111/jgh.12142
 95. Goh E.T., Stokes C.S., Sidhu S.S., Vilstrup H., Gluud L.L., Morgan M.Y. L-ornithine-L-aspartate for prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD012410. DOI: 10.1002/14651858.CD012410.pub2
 96. Zhu G.Q., Shi K.Q., Huang S., Wang L.R., Lin Y.Q., Huang G.Q., et al. Systematic review with network meta-analysis: The comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(7):624–35. DOI: 10.1111/apt.13122
 97. Gluud L.L., Vilstrup H., Morgan M.Y. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD003044. DOI: 10.1002/14651858.CD003044.pub3
 98. Eltawil K.M., Laryea M., Peltekian K., Molinari M. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2012;18(8):767–77. DOI: 10.3748/wjg.v18.i8.767
 99. Cheng J., Chen Y., Cao W., Zuo G. Is rifaximin better than nonabsorbable disaccharides in hepatic encephalopathy?: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(51):e28232. DOI: 10.1097/MD.00000000000028232
 100. Wang Z., Chu P., Wang W. Combination of rifaximin and lactulose improves clinical efficacy and mortality in patients with hepatic encephalopathy. *Drug Des Devel Ther.* 2018;13:1–11. DOI: 10.2147/DDDT.S172324
 101. 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
 102. Jain A., Sharma B.C., Mahajan B., Srivastava S., Kumar A., Sachdeva S., et al. L-ornithine L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: A double-blind randomized controlled trial. *Hepatology.* 2022;75(5):1194–203. DOI: 10.1002/hep.32255
 103. Butterworth R.F. Beneficial effects of L-ornithine L-aspartate for prevention of overt hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: A systematic review with meta-analysis. *Metab Brain Dis.* 2020;35(1):75–81. DOI: 10.1007/s11011-019-00463-8
 104. 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
 105. Ahmed Z., Hassan M., Arif S.F., Aziz M., Iqbal U., Nawaz A., et al. Comparative efficacy of treatment options for the prevention of post-TIPS hepatic encephalopathy: A systematic review and network meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis.* 2023;32(1):70–6. DOI: 10.15403/jgld-4508
 106. Liang A., Brar S., Almaghrabi M., Khan M.Q., Qumosi K., Teriaky A. Primary prevention of hepatic encephalopathy post-TIPS: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(38):e35266. DOI: 10.1097/MD.00000000000035266
 107. Chang C., Huang C.H., Tseng H.J., Yang F.C., Chien R.N. Real-world experience of the one-year efficacy of rifaximin add-on to lactulose is superior to lactulose alone in patients with cirrhosis complicated with recurrent hepatic encephalopathy in Taiwan. *J Pers Med.* 2021;11(6):478. DOI: 10.3390/jpm11060478
 108. 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
 109. Ong J.P., Oehler G., Krüger-Jansen C., Lambert-Baumann J., Younossi Z.M. Oral L-ornithine-L-aspartate improves health-related quality of life in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy: An open-label, prospective, multicentre observational study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):213–20. DOI: 10.2165/11586700-000000000-00000
 110. Moon A.M., Kim H.P., Jiang Y., Lupu G., Bissram J.S., Barritt A.S. 4th, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of lactulose and rifaximin on patient-reported outcomes in hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol.* 2023;118(2):284–93. DOI: 10.14309/ajg.00000000000002008
 111. Geladari E., Alexopoulos T., Kontogianni M.D., Vasilieva L., Mani I., Alexopoulou A. Mechanisms of sarcopenia

- in liver cirrhosis and the role of myokines. *Ann Gastroenterol.* 2023;36(4):392–404. DOI: 10.20524/aog.2023.0804
112. Merli M., Giusto M., Lucidi C., Giannelli V., Pentassuglio I., Di Gregorio V., et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: Results of a prospective study. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):281–4. DOI: 10.1007/s11011-012-9365-z
 113. Dam G., Ott P., Aagaard N.K., Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):217–20. DOI: 10.1007/s11011-013-9377-3
 114. Holecsek M., Kandar R., Sispera L., Kovarik M. Acute hyperammonemia activates branched-chain amino acid catabolism and decreases their extracellular concentrations: Different sensitivity of red and white muscle. *Amino Acids.* 2011;40(2):575–84. DOI: 10.1007/s00726-010-0679-z
 115. Davuluri G., Allaway A., Thapaliya S., Rennison J.H., Singh D., Kumar A., et al. Hyperammonaemia-induced skeletal muscle mitochondrial dysfunction results in catabolism and oxidative stress. *J Physiol.* 2016;594(24):7341–60. DOI: 10.1113/JP272796
 116. Mann G., Mora S., Madu G., Adegoke O.A.J. Branched-chain amino acids: Catabolism in skeletal muscle and implications for muscle and whole-body metabolism. *Front Physiol.* 2021;12:702826. DOI: 10.3389/fphys.2021.702826
 117. Qiu J., Thapaliya S., Runkana A., Yang Y., Tsien C., Mohan M.L., et al. Hyperammonemia in cirrhosis induces transcriptional regulation of myostatin by an NF- κ B-mediated mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(45):18162–7. DOI: 10.1073/pnas.1317049110
 118. Kumar A., Davuluri G., Silva R.N.E., Engelen M.P.K.J., Ten Have G.A.M., Prayson R., et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology.* 2017;65(6):2045–58. DOI: 10.1002/hep.29107
 119. Butterworth R.F. L-ornithine L-aspartate for the treatment of sarcopenia in chronic liver disease: The taming of a vicious cycle. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:8182195. DOI: 10.1155/2019/8182195
 120. Plauth M., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2019;38(2):485–521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022
 121. Bischoff S.C., Bernal W., Dasarathy S., Merli M., Plank L.D., Schütz T., et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr.* 2020;39(12):3533–62. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.09.001
 122. Puri P., Dhiman R.K., Taneja S., Tandon P., Merli M., Anand A.C., et al. Nutrition in chronic liver disease: Consensus statement of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Clin Exp Hepatol.* 2021;11(1):97–143. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.09.003
 123. Ismaiel A., Bucsa C., Farcas A., Leucuta D.C., Popa S.L., Dumitrascu D.L. Effects of branched-chain amino acids on parameters evaluating sarcopenia in liver cirrhosis: Systematic review and meta-analysis. *Front Nutr.* 2022;9:749969. DOI: 10.3389/fnut.2022.749969
 124. Konstantis G., Pourzitaki C., Chourdakis M., Kitsikidou E., Germanidis G. Efficacy of branched chain amino acids supplementation in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2022;41(6):1171–90. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.03.027
 125. Shiraki M., Shimizu M., Moriwaki H., Okita K., Koike K. Carnitine dynamics and their effects on hyperammonemia in cirrhotic Japanese patients. *Hepatol Res.* 2017;47(4):321–27. DOI: 10.1111/hepr.12750
 126. Nakanishi H., Kurosaki M., Tsuchiya K., Nakakuki N., Takada H., Matsuda S., et al. L-carnitine reduces muscle cramps in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(8):1540–3. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.12.005
 127. Ohara M., Ogawa K., Suda G., Kimura M., Maehara O., Shimazaki T., et al. L-carnitine suppresses loss of skeletal muscle mass in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2018;2(8):906–18. DOI: 10.1002/hep4.1207
 128. Hiraoka A., Kiguchi D., Ninomiya T., Hirooka M., Abe M., Matsuura B., et al. Can L-carnitine supplementation and exercise improve muscle complications in patients with liver cirrhosis who receive branched-chain amino acid supplementation? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31(7):878–84. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001368
 129. Hiramatsu A., Aikata H., Uchikawa S., Ohya K., Kodama K., Nishida Y., et al. Levocarnitine use is associated with improvement in sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Commun.* 2019;3(3):348–55. DOI: 10.1002/hep4.1309
 130. Staedt U., Leweling H., Gladisch R., Kortsik C., Hagmüller E., Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol.* 1993;19(3):424–30. DOI: 10.1016/s0168-8278(05)80553-7
 131. Reynolds N., Downie S., Smith K., Kircheis G., Renne M.J. Treatment with L-ornithine L-aspartate infusion restores muscle protein synthesis responsiveness to feeding in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30(Suppl 1):65.

Information about the authors

Maria Yu. Nadinskaia* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: mvmaevskaya@me.com; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Igor G. Bakulin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Contact information: igbakulin@yandex.ru; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Elena N. Bessonova — Dr. Sci. (Med.), Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region, Head of the Sverdlovsk Regional Hepatological Center, Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1. Contact information: benbessonova@yandex.ru; 620102, Yekaterinburg, Volgogradskaya str., 185. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Alexey O. Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Pathogenetic Therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Department of Hepatology, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute. Contact information: bcl72@yandex.ru; 129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of the Hepatology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Сведения об авторах

Надинская Мария Юрьевна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: nadinskaya_m_yu@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: mvmaevskaya@me.com; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

Бакулин Игорь Геннадьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: igbakulin@yandex.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Свердловской области; руководитель Свердловского областного гепатологического центра ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1». Контактная информация: benbessonova@yandex.ru; 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4223-3473>

Буюеров Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник отделения гепатологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Контактная информация: bcl72@yandex.ru; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5041-3466>

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: zharkova_m_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. Contact information: sergey.okovityi@pharminnotech.com; 197376, St. Petersburg, Professor Popov str., 14A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Оковитый Сергей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: sergey.okovityi@pharminnotech.com; 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>

Anna Sergeevna Ostrovskaya — Physician at the Department of Hepatology, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

Островская Анна Сергеевна — врач-специалист отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ostrovskaya_a_s@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9152-1279>

Kseniya A. Gulyaeva — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: xen59@mail.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Гуляева Ксения Александровна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: xen59@mail.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3462-0123>

Vladimir T. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief Freelance Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation; President of the Russian Scientific Liver Society. Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог МЗ РФ; Президент Российского общества по изучению печени (РОПИП). Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Submitted: 27.12.2023 Accepted: 22.01.2024 Published: 29.02.2024
Поступила: 27.12.2023 Принята: 22.01.2024 Опубликовано: 29.02.2024