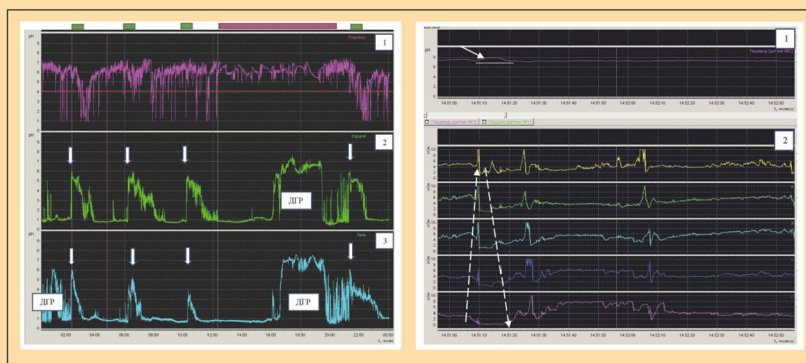


Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology,
Hepatology, Coloproctology



Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (данные рН-импедансометрии).

Пояснения см. на с. 45–56

Duodenogastroesophageal reflux in the gastroesophageal reflux disease (pH impedance monitoring data). See pp. 45–56

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

(Rossiiskii zhurnal
gastroenterologii,
gepatologii,
koloproktologii)

№ 3 • Том 34 • 2024

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

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

+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 распространяются 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 гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2024

Подписано в печать: 30.06.2024

«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 последиplomного образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА (www.gastroher.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

Блом 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

Нересов 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

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

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

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

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

Тертычный Александр Семенович — д.м.н., профессор, 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

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
+79031926919

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

Open access

Journal is included in DOAJ

Content is distributed

under Creative Commons

Attribution-NonCommercial-
NoDerivatives 4.0 License.

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

Pryanishnikova ul., 19A-4

Circulation: 2000 copies

© Russian Journal of
Gastroenterology, Hepatology,
Coloproctology, 2024

Signed to print: 30.06.2024

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Alexander S. Tertychny — Dr. Sci. (Med.), professor, 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

- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Латина Т.Л., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеев С.А., Андреев Д.Н., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бордин Д.С., Галева З.М., Дехнич Н.Н., Корочанская Н.В., Куваев Р.О., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Симаненков В.И., Сторонова О.А., Тертычный А.С., Трухманов А.С., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В.*
H. pylori-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации)7
- Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Бутко Д.Ю.*
Патогенез нарушений моторной функции толстой кишки при функциональном запоре24

Оригинальные исследования

- Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Громов А.А.*
Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в составе диагностических моделей для дифференцирования жировой болезни печени смешанного генеза от неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени 38
- Жариков Ю.О., Жаркова М.С., Гаджихмедова А.Н., Алиева А.М., Николенко В.Н., Ивашкин В.Т.*
Параметры компонентного состава тела и их взаимосвязь с развитием асцита при циррозе печени 53
- Труш Е.А., Карчевская А.Е., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.*
Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора: метаанализ62
- Белозеров В.А., Охотников О.И., Корневский Н.А., Прокопов В.А., Григорьев С.Н., Шевякин С.М.*
Диагностика неопухолевых стенозирующих поражений большого сосочка двенадцатиперстной кишки с применением эндоскопической ультрасонографии 78

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

- Сторонова О.А., Параскевова А.В., Макушина А.А.*
Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы 90

Клинические наблюдения

- Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Буеверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Черенда А.С., Морозова В.А., Фельдшеров М.В., Кирюхин А.П., Павлов П.В.*
Женщина с длительным анамнезом табакокурения и изнуряющим сухим кашлем 99
- Перегородцев И.Н., Задеренко И.А., Батыров К.А., Неред С.Н.*
Хирургическое лечение несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии107

Соглашение специалистов

- Маевская М.В., Надинская М.Ю., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Хоронько Ю.В., Деева Т.А., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т.*
Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов)115

Contents

Reviews

- Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Kucheryavy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bordin D.S., Galeeva Z.M., Dekhnich N.N., Korochanskaya N.V., Kuvaev R.O., Livzan M.A., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Simanenkov V.I., Storonoa O.A., Tertychnyy A.S., Trukhmanov A.S., Uspenskiy Yu.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V.*
H. pylori-Associated Gastritis, Gastritis after *H. pylori* Eradication and *H. pylori*-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association).....7
- Galagudza M.M., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Butko D.Yu.*
Pathogenesis of Disorders of the Motor Function of the Large Intestine in Functional Constipation24

Original articles

- Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Parulikova M.V., Gromov A.A.*
Electrical and Viscoelastic Parameters of Erythrocytes as a Part of Diagnostic Models for Differentiating Fatty Liver Disease of Mixed Genesis from Non-Alcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease38
- Zharikov Yu.O., Zharkova M.S., Gadzhiakhmedova A.N., Aliyeva A.M., Nikolenko V.N., Ivashkin V.T.*
Parameters of the Component Composition of the Body and Their Relationship with the Development of Ascites in Liver Cirrhosis53
- Trush E.A., Karchevskaya A.E., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Ivashkin V.T.*
Single Nucleotide Polymorphisms, Associated with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome with Predominant Constipation: A Meta Analysis62
- Belozеров V.A., Okhotnikov O.I., Korenevskiy N.A., Prokopov V.A., Grigoriev S.N., Shevyakin S.M.*
Diagnosis of Non-Tumor Stenosing Lesions of the Major Duodenal Papilla Using Endoscopic Ultrasonography78

National college of gastroenterology, hepatology

- Storonoa O.A., Paraskevova A.V., Makushina A.A.*
The Role of Duodenogastroesophageal Reflux in the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease: From Esophagitis to Adenocarcinoma90

Clinical cases

- Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Cherenda A.S., Morozova V.A., Pheldsherov M.V., Kiryuhin A.P., Pavlov P.V.*
A Woman with a Long History of Smoking and a Debilitating Dry Cough99
- Peregorydiev I.N., Zaderenko I.A., Batyrov K.A., Nered S.N.*
Surgical Treatment of Esophagoenteroanastomosis Leakage after Total Gastrectomy107

Experts' agreement

- Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Melikyan A.L., Morozov V.G., Khoronko Yu.V., Deeva T.A., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T.*
Correction of Thrombocytopenia before Elective Surgery / Invasive Procedures in Patients with Liver Cirrhosis (Experts' Agreement)115

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>
УДК 616.33-002-07-08



N. pylori-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации)

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Т.Л. Лапина^{1*}, Ю.А. Кучерявый³, С.Р. Абдулхаков^{4,5}, О.П. Алексеева⁶, С.А. Алексеенко⁷, Д.Н. Андреев², И.Г. Бакулин⁸, Н.В. Бакулина⁸, Д.С. Бордин^{2,9,10}, З.М. Галеева¹¹, Н.Н. Дехнич¹², Н.В. Корочанская^{13,14}, Р.О. Куваев^{15,16}, М.А. Ливзан¹⁷, М.Ф. Осипенко¹⁸, С.С. Пирогов¹⁹, В.И. Симаненков⁸, О.А. Сторонова¹, А.С. Тертычный¹, А.С. Трухманов¹, Ю.П. Успенский^{20,21}, И.Б. Хлынов²², В.В. Цуканов²³

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

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

¹¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹⁴ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация

¹⁵ ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Российская Федерация

¹⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

¹⁸ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²⁰ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

²³ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

Цель: представить основные положения совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации с обсуждением мер по оптимизации диагностики, лечения и ведения пациентов с хроническим гастритом.

Основные положения. В Российской Федерации в 2021 г. зарегистрировано более 30 млн пациентов с диагнозом «Гастрит и дуоденит» (K29 в соответствии с МКБ-10). Частота инфекции *H. pylori* в российской популяции снижается и в настоящее время составляет около 40 %. В структуре хронического гастрита по-прежнему преобладает *H. pylori*-ассоциированный гастрит, однако увеличивается доля гастрита после успешной эрадикации *H. pylori*, реактивной гастропатии, включая рефлюкс-гастрит, и аутоиммунного гастрита. Ключевыми диагностическими методами служат эндоскопическое и гистологическое исследования, которые позволяют оценить этиологию гастрита, топографию и степень атрофических изменений, стадию OLGA/OLGIM, которая соотносится с риском рака желудка и определяет стратегию эндоскопического наблюдения. Эрадикационная терапия *H. pylori* при гастрите служит этиологическим лечением, позволяет предотвратить прогрессирование атрофии и рак желудка. Стандартная тройная терапия в сочетании с висмута трикалия дидцитратом позволяет достичь оптимальных показателей эрадикации *H. pylori*. Добавление ребамипида к режимам для эрадикации *H. pylori* улучшает их эффективность. Симптомы диспепсии при хроническом гастрите и функциональной диспепсии уменьшаются при лечении ребамипидом. Назначение ребамипида при хроническом гастрите позволяет воздействовать на синдром повышенной эпителиальной проницаемости и воспаление, что делает целесообразным дальнейшее изучение его эффективности как средства профилактики рака желудка и прогрессирования атрофии при различных вариантах хронического гастрита.

Заключение. Участники совета экспертов утвердили алгоритм диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированного, постэрадикационного и негеликобактерного гастритов на этапе диагностики при первичном обращении и при необходимости длительного наблюдения.

Ключевые слова: хронический гастрит, *H. pylori*, атрофический гастрит, аутоиммунный гастрит, рефлюкс-гастрит, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, диспепсия, профилактика рака желудка, ребамипид

Конфликт интересов: совет экспертов проведен при поддержке ПРО.МЕД.ЦС.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бордин Д.С., Галеева З.М., Дехнич Н.Н., Корочанская Н.В., Куваев Р.О., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Симаненков В.И., Сторонова О.А., Тertychnyy A.C., Трухманов А.С., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):7–23. <https://doi.org/10.222416/1382-4376-2024-34-3-7-23>

***H. pylori*-Associated Gastritis, Gastritis after *H. pylori* Eradication and *H. pylori*-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association)**

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Tatiana L. Lapina^{1*}, Yury A. Kucheryavy³, Sayar R. Abdulkhakov^{4,5}, Olga P. Alekseeva⁶, Sergei A. Alekseenko⁷, Dmitry N. Andreev², Igor G. Bakulin⁸, Natalia V. Bakulina⁸, Dmitry S. Bordin^{2,9,10}, Zarina M. Galeeva¹¹, Natalia N. Dekhnich¹², Natalia V. Korochanskaya^{13,14}, Roman O. Kuvaev^{15,16}, Maria A. Livzan¹⁷, Marina F. Osipenko¹⁸, Sergey S. Pirogov¹⁹, Vladimir I. Simanenko⁸, Olga A. Storonova¹, Alexander S. Tertychnyy¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Yury P. Uspenskiy^{20,21}, Igor B. Khlynov²², Vladislav V. Tsukanov²³

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

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation

⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁶ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁷ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

¹¹ Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

¹² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

¹³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹⁴ Krai Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

¹⁵ Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

¹⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁷ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁸ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁹ Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen — Branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

²⁰ First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

²² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

²³ Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences", Separate Division "Scientific Research Institute of Medical Problems of the North", Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to provide the basic points of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association with discussion of measures to improve diagnostics, treatment and management of chronic gastritis patients.

Key points. In the Russian Federation in 2021 more than 30 million patients diagnosed with "Gastritis and duodenitis" were recorded (K29 in accordance with International Classification of Diseases-10). *H. pylori* incidence rate in the Russian population has reduced and presently is about 40 %. In chronic gastritis pattern *H. pylori*-associated gastritis has still dominated though gastritis percent after successful *H. pylori* eradication, reactive gastropathy (including reflux gastritis) and autoimmune gastritis, has increased. Endoscopic and histologic examinations serve as key diagnostic techniques that provide a means for assessing the etiology of gastritis, topography and degree of atrophic changes, gastritis staging as per OLGA/OLGIM system that properly correlates with the risk of stomach cancer and determines endoscopic examination strategy. *H. pylori* eradication therapy of gastritis serves as an etiologic treatment and makes it possible to prevent progression of atrophy and stomach cancer. Conventional triple therapy combined with bismuth tripotassium dicitrate allows for achieving optimal cure rates of *H. pylori* eradication. Addition of rebamipide to regimens of *H. pylori* eradication improves their efficiency. Rebamipide arrests symptoms of dyspepsia in the case of chronic gastritis and functional dyspepsia. The administration of rebamipide for chronic gastritis makes it possible to influence the syndrome of increased epithelial permeability and inflammation, which makes it advisable to study it as a means of preventing stomach cancer and the progression of atrophy in various types of chronic gastritis.

Conclusion. Members of the Expert Panel has approved the algorithm of diagnosis and treatment of *H. pylori*-associated gastritis, gastritis after *H. pylori* eradication and *H. pylori*-negative gastritis at the diagnostic stage in the case of initial presentation and long-term follow-up when needed.

Keywords: chronic gastritis, *H. pylori*, atrophic gastritis, autoimmune gastritis, reflux gastritis, higher epithelial permeability syndrome, dyspepsia, prevention of stomach cancer, rebamipide.

Conflict of interests: Expert Panel meeting was held supported by PRO.MED.CS.

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Kucheryavy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bordin D.S., Galeeva Z.M., Dekhnich N.N., Korochanskaya N.V., Kuvaev R.O., Livzan M.A., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Simanenkov V.I., Storonova O.A., Tertychnyy A.S., Trukhmanov A.S., Uspenskiy Yu.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. *H. pylori*-Associated Gastritis, Gastritis after *H. pylori* Eradication and *H. pylori*-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):7–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>

28 марта 2024 г. под председательством президента Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) академика РАН В.Т. Ивашкина состоялся Экспертный совет РГА, который рассмотрел вопросы оптимизации диагностики и лечения хронического гастрита и совершенствование тактики ведения пациентов. Актуальность проблемы хронического гастрита определяется высокой частотой заболевания: в 2021 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 3 090 050 взрослых пациентов с диагнозом «гастрит и дуоденит» (2668,7 на 100 тыс. взрослого населения) [1]. Эти статистические данные демонстрируют важность диагноза «гастрит и дуоденит» (K29 – в соответствии с МКБ-10) в клинической практике и отражают реальную частоту заболевания в популяции. Инфекция *H. pylori* всегда вызывает гастрит вне зависимости от наличия клинической картины и установленных заболеваний желудка [2], а распространенность *H. pylori* в России остается высокой (38,8 %), несмотря на тенденцию к снижению [3]. Значимость гастрита как заболевания, связанного с риском возникновения рака желудка, обуславливает важность своевременной оценки прогноза и проведения профилактических мероприятий [2, 4, 5].

Цель: представить основные положения Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации с обсуждением мер по оптимизации диагностики, лечения и ведения пациентов с хроническим гастритом.

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в патогенезе хронического гастрита

В течение последних лет усилиями российского экспертного сообщества была разработана и внедрена в практическое здравоохранение парадигма СПЭП – синдрома повышенной эпителиальной проницаемости [6–8]. Применительно к желудочно-кишечному тракту описаны механизмы интегрированной трехуровневой системы защиты эпителиального барьера, включающие преэпителиальную, эпителиальную и субэпителиальную защиту [9]. На эпителиальном уровне СПЭП включает нарушения трансцеллюлярной (дисфункция ионных каналов) и парацеллюлярной проницаемости (в первую очередь нарушение функционирования плотных контактов) [10, 11]. Учитывая ключевую роль *H. pylori* в генезе хронического гастрита, представляют интерес механизмы взаимодействия

данного микроорганизма с системами эпителиальной защиты. Показано, что факторы вирулентности *H. pylori* обеспечивают адгезию бактерии к слизистой и, непосредственно взаимодействуя с соединительными белками плотных контактов, нарушают их функционирование [12].

Актуальность изучения СПЭП связана также с его участием в процессах метаплазии и канцерогенеза, наблюдающихся при гастритах [13, 14]. Ключевую роль при этом играют нарушения в клаудиновом звене цитопротекции [15]. Указанные патофизиологические механизмы СПЭП нашли отражение в Клинических рекомендациях РГА, посвященных гастриту и дуодениту [4, 5].

Установление роли СПЭП в генезе хронических гастритов послужило базой для разработки при этом заболевании концепции «эпителий-протективной терапии» [7]. Эпителий-протективные эффекты описаны у ряда лекарственных средств: ингибиторов протонной помпы рабепразола и пантопразола, препаратов коллоидного висмута, некоторых пробиотиков.

Наибольшая доказательная база имеется для ребамипида. Было показано, что ребамипид при хронических гастритах способствует нормализации функционирования и взаимодействия всех трех уровней защиты гастроинтестинального барьера [15]. В ряде работ последних лет был представлен детальный клинико-фармакологический анализ действия данного лекарственного средства при хронических гастритах. В метаанализах показано, что включение ребамипида в схемы эрадикационной терапии *H. pylori* повышает ее эффективность [16]. Препарат может способствовать редукции воспаления и атрофических изменений. Отмечается даже возможность уменьшения выраженности метаплазии в антральном отделе при назначении ребамипида, однако это утверждение требует дополнительного подтверждения [17]. Существенное практическое значение имеют доказанные канцеропреентивные эффекты данного лекарственного средства [18]. Кроме того, ребамипид способствует уменьшению симптомов диспепсии при сочетании гастрита и функциональной диспепсии [19].

Гастрит и диспепсия

Результаты опроса свидетельствуют о том, что в половине случаев при наличии симптомов диспепсии врачи-терапевты устанавливают предварительный диагноз «гастрит» [20]. При этом диагноз должен быть морфологически верифицирован и, как правило, не сопровождается симптомами. В большинстве случаев указанные симптомы служат проявлением функциональной диспепсии. Перед установлением достоверного диагноза функциональной диспепсии необходимо исключить гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. В российских и международных рекомендациях даны четкие положения о необходимости проведения эрадикационной терапии *H. pylori* пациентам

с необследованной диспепсией с целью устранения симптомов диспепсии и установления диагноза функциональной диспепсии [2, 4, 5]. Эрадикация *H. pylori* способствует купированию симптомов функциональной диспепсии, но эффект этот весьма скромный (число больных, которых необходимо лечить — 14; 95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 11–21) [21]. Этиопатогенез функциональной диспепсии рассматривается как многогранный процесс со сложными причинно-следственными связями. Возникновение симптомов диспепсии обусловлено многими факторами, к которым относятся особенности питания, изменения моторики желудка и двенадцатиперстной кишки, дуоденальную эозинофилию, нарушения оси «мозг — желудочно-кишечный тракт» [22]. Среди «бактериальных агентов», связанных с функциональной диспепсией, называют не только *H. pylori*, но и изменения микробиоты, а также синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Согласно метаанализу семи исследований с участием 1248 пациентов, обобщенная частота СИБР у пациентов с функциональной диспепсией составила 34,73 % (95% ДИ: 24,807–45,383 %), хотя и при значительной гетерогенности результатов ($p < 0,0001$; $I^2 = 89,91$ %) [23].

Под диагнозом функциональной диспепсии иногда скрываются функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди или рефлюкс-гастрит (билиарный гастрит) [24, 25]. Значение дуоденогастрального рефлюкса и рефлюкс-гастрита в возникновении симптомов диспепсии или развитии функциональной диспепсии требует дальнейшего изучения. Предполагается, что изменения качественного и количественного состава микробиоты желудка и тонкой кишки под воздействием нарушений моторики нижележащих отделов желудочно-кишечного тракта, изменения композиции и времени экспозиции компонентов желчи в полости тонкой кишки и желудка, последующее развитие СПЭП лежат в основе моторных и сенситивных нарушений, свойственных функциональной диспепсии [26, 27]. Частая ассоциация функциональной диспепсии с рефлюкс-гастритом создает основу для изучения перспектив применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты при этих заболеваниях, особенно с учетом ее благоприятного действия на микробиом [26, 28, 29].

Оптимизация эрадикационной терапии инфекции *H. pylori*

Эрадикационная терапия инфекции *H. pylori* играет ключевую роль в ведении пациентов с хроническим геликобактерным гастритом. Целевые значения антимикробной терапии подразумевают эрадикацию возбудителя более чем у 90 % пролеченных пациентов [2]. Возможны две стратегии выбора режима эрадикационной терапии *H. pylori*: индивидуализированная — на основе определения чувствительности *H. pylori* к антибактериальным препаратам, и эмпирическая — на основе

информации о локальной резистентности *H. pylori* к кларитромицину и мониторинга эффективности схем в регионе. В Российской Федерации превалирует эмпирический подход, хотя усилия врачебного сообщества сконцентрированы на более широком внедрении в практику молекулярно-генетических методов определения резистентности, которые демонстрируют высокую чувствительность и специфичность [30].

Тройная терапия с кларитромицином и амоксициллином на основе эмпирического выбора остается одной из самых назначаемых в России (56 %), несмотря на невысокую эффективность — 80 % [31]. Одним из методов повышения эффективности схем эрадикационной терапии в Клинических рекомендациях РГА названо добавление к безвисмутовым схемам препарата висмута трикалия дицитрата [4, 5]. Как показывают данные Европейского регистра по лечению *H. pylori*, тройная терапия с кларитромицином, усиленная висмута трикалия дицитратом, приводит к эрадикации *H. pylori* в 88 % (ITT) и 94 % случаев (PP), а при продолжительности назначения 14 дней — в 93 % случаев (ITT) [32]. Таким образом, висмута трикалия дицитрат в качестве четвертого компонента схем эрадикации обеспечивает преодоление резистентности *H. pylori* к кларитромицину.

Положение о добавлении ребамипида в качестве меры по повышению эффективности эрадикации включено в Клинические рекомендации РГА на основании трех метаанализов [4, 5, 16, 33, 34]. В метаанализе Д.Н. Андреева и соавт. (2022) проанализированы исследования, проведенные в Российской Федерации с применением Ребагита производства ПРО.МЕД.ЦС. В 6 контролируемых исследованиях ($n = 531$) обобщенная эффективность эрадикации составила 90,376 % (95% ДИ: 86,311–93,560 %) у пациентов, принимавших ребамипид, и 81,681 % (95% ДИ: 76,499–86,141 %) — у пациентов, в схеме лечения которых не было ребамипида. Добавление данного препарата в схемы эрадикации *H. pylori* достоверно повышает эффективность лечения (ОШ = 2,162; 95% ДИ: 1,268–3,685; $p = 0,005$) [16]. Накапливаются доказательные данные о том, что включение ребамипида в схемы эрадикации в качестве пятого компонента (стандартная тройная терапия + висмута трикалия дицитрат + ребамипид) значительно повышает эффективность терапии, приближая ее к показателям более 95 % [35].

Морфологическая диагностика хронического гастрита

Термин «гастрит» определяет спектр состояний, характеризующихся гистологически подтвержденным воспалением слизистой оболочки желудка. Атрофия определяется как состояние, характеризующееся снижением плотности или потерей желез соответствующих отделов слизистой оболочки

желудка и их заменой экстрацеллюлярным матриксом (неметапластическая атрофия) и/или другим типом желез (метапластическая атрофия) [36]. Для диагностики и определения стадии гастрита необходимо получить как минимум две биопсии из антрального отдела и две — из тела желудка; биопсия также производится из любых эндоскопически измененных участков слизистой оболочки. Биопсия из угла желудка, рекомендованная обновленной Сиднейской системой, не является обязательной [37]. Гистологическое описание должно включать топографию и степень атрофических изменений, стадию OLGA/OLGIM, которая хорошо соотносится с риском рака желудка и определяет стратегию эндоскопического наблюдения [37]. Необходимо отметить, что при использовании эндоскопов высокого разрешения с узкоспектральным режимом визуализации возможно стадирование атрофии и кишечной метаплазии с применением классификационных систем Kimura — Takemoto, EGA и EGGIM, отличающихся высокой степенью корреляции с OLGA/OLGIM [37].

Для объективизации диагностики *H. pylori* можно рекомендовать дополнительно проводить соответствующее иммуногистохимическое исследование, которое позволяет избежать ложноположительных результатов при специальных окрашиваниях и исключить наличие другой микрофлоры. Иммуногистохимическая реакция с хромогранном А подтверждает наличие гиперплазии нейроэндокринных клеток в теле желудка, что является важным диагностическим признаком аутоиммунного гастрита.

Этиологический принцип должен стать ключевым при установлении диагноза «хронический гастрит». При анализе данных Централизованного патологоанатомического отделения Клинического центра Сеченовского Университета изучены гастробиоптаты 3162 пациентов, которым в период с 2017 по 2022 г. проведена эзофагогастродуоденоскопия со взятием биопсий. Чаще всего был диагностирован активный *H. pylori*-ассоциированный гастрит — 36,7 %; в 28,4 % случаев установлен хронический атрофический гастрит с кишечной метаплазией, при котором инфекция *H. pylori* не была обнаружена, в том числе с помощью иммуногистохимического исследования. Эти случаи были расценены как постэрадикационный гастрит. Процент атрофических форм хронического гастрита составил 34,8 %. Возможно, что такой высокий показатель связан с программами наблюдения пациентов со стадиями OLGA III–IV, которые проводятся в клиниках Университета. У 19,2 % пациентов изменения в биоптатах носили минимальный или слабовыраженный характер и были близки к нормальным гистологическим характеристикам слизистой оболочки. Реактивная гастропатия встречалась в 7,6 % случаев. Аутоиммунный гастрит занял четвертое место по частоте встречаемости с достаточно высоким процентом наблюдений (8,6 %),

что, с одной стороны, может быть обусловлено ростом заболеваемости, с другой стороны, «концентрацией» пациентов с этим диагнозом для динамического наблюдения в клиниках Университета [38]. Редкие варианты гастрита — лимфоцитарный гастрит (1,3 %) и гастрит в сочетании с болезнью Крона — составили небольшой процент случаев, а коллагеновый и эозинофильный гастриты, болезнь Менетрие наблюдались у единичных пациентов [38].

Таким образом, в российской популяции все еще преобладает *H. pylori*-ассоциированный гастрит. Проведенные в последние годы в Российской Федерации исследования продемонстрировали снижение доли инфицированных лиц в популяции: по данным эпидемиологических исследований 2004–2012 г. были инфицированы 65–92 % взрослых [4, 5], в 2017–2019 гг. — около 40 % [3], в Москве в 2022–2024 гг. — 37,19 % [39].

На фоне снижения распространенности инфекции *H. pylori* [3] и роста числа лиц после эрадикации инфекции изменяется структура хронических гастритов с существенной долей постэрадикационного гастрита. Нередкими заболеваниями служат реактивная гастропатия и аутоиммунный гастрит [38]. Высокая частота атрофического гастрита обуславливает важность выявления пациентов групп высокого риска рака желудка (III–IV стадия по OLGA) и их эндоскопического динамического наблюдения в рамках программы канцеропревенции.

Эндоскопическая диагностика хронического гастрита

Эндоскопическое исследование пациента для установления диагноза хронического гастрита должно проводиться с использованием дополнительных технологий визуализации и сопровождаться биопсией слизистой оболочки при подозрении на наличие атрофических, метапластических и неопластических изменений. Эритема и эрозии слизистой оболочки желудка могут быть проявлением как воспалительного процесса (гастрита), так и реактивных изменений эпителия при минимальной воспалительной инфильтрации (гастропатии) [37, 40]. Наиболее характерными эндоскопическими признаками *H. pylori*-ассоциированного воспалительного процесса слизистой оболочки являются: диффузная эритема, точечное покраснение (spotty redness), диффузный отек, увеличенные и извитые складки слизистой оболочки тела желудка, расширение желудочных полей, углубление борозд, белесоватый налет [41, 42]. При *H. pylori*-ассоциированном гастрите в теле желудка в условиях узкоспектральной увеличительной эндоскопии возможна визуализация точечных или извитых белесых ямок [43]. *H. pylori*-негативный статус достоверно характеризуется визуализацией коллекторных венул типичного вида в нижней трети тела желудка по малой кривизне, а также наличием полипов фундальных желез [44]. В отсутствие инфекции *H. pylori* также

часто встречаются полосы эритемы и геморрагические петехии слизистой оболочки, что является частым проявлением рефлюксного характера поражения за счет заброса дуоденального содержимого.

Причинами гастропатии являются лекарственные препараты (прежде всего НПВП и ацетилсалициловая кислота) [45], алкоголь, радиация, механические факторы, а также желчь при дуоденогастральном рефлюксе. Однако при эндоскопическом исследовании сложно определить причину гастропатии, поэтому необходим анализ анамнестических данных [46]. В частности, непросто достоверно верифицировать патологический дуоденогастральный рефлюкс, поскольку наличие желчи в желудке наблюдается как в норме (ранние утренние часы, длительное голодание), так и при патологических состояниях (после хирургических операций, на всех стадиях развития желчнокаменной болезни, при функциональных расстройствах верхних отделов желудочно-кишечного тракта) [25, 47].

Атрофия слизистой оболочки характеризуется бледностью, уменьшением высоты складок слизистой оболочки, а также более четкой визуализацией сосудов подслизистого слоя [48]. В случае *H. pylori*-ассоциированного атрофического гастрита наиболее выраженные атрофические изменения отмечаются в дистальной части желудка, имеют мультифокальный характер распространения [49, 50] и часто создают видимую границу с неатрофичной слизистой оболочкой («линия атрофии») [51]. Напротив, при аутоиммунном атрофическом гастрите наблюдается диффузное поражение слизистой оболочки проксимальной части желудка (феномен «обратной атрофии») [52]. Признаком аутоиммунного гастрита при осмотре в узкоспектральном режиме с увеличением служит отсутствие устьев желез тела желудка при сохранных регулярных капиллярах (признак «cast-off skin»). Часто встречаются точечные «гломерулоподобные» очаги (glomerulus-like lesions), ассоциированные с гиперплазией ECL-клеток, а также изменения по типу «белых сфер» (white globe appearance), являющиеся скоплением детрита в кистозно расширенных железах [53–55].

Кишечная метаплазия при эндоскопическом осмотре может иметь вид как приподнятых белесоватых очагов (ash-colored nodular change) [56], так и углубленных красных участков (mottled patchy erythema) [57]. При осмотре в узкоспектральном режиме визуализации участки кишечной метаплазии имеют однотипный вид светло-синих очагов на коричневом фоне за счет наличия феномена «светло-синих гребней» (light blue crests) [58] на поверхности эпителия и накопления «белого матового вещества» (white opaque substance) [59] внутри эпителиальных структур, имеющих кишечный фенотип.

Функциональные методы диагностики при билиарном рефлюкс-гастрите

Рефлюкс-гастрит возникает при дуоденогастральном рефлюксе содержимого двенадцатиперстной

кишки с желчными кислотами, лизолецитином, ферментами секрета поджелудочной железы, что приводит к появлению клинических симптомов, эндоскопическим и гистологическим изменениям, характерным для химического (реактивного) гастрита (гастропатии). Выделяют первичный рефлюкс-гастрит, возникающий у пациентов при замедлении опорожнения желудка, нарушении антродуоденальной координации, дискинезии желчного пузыря, и вторичный, который развивается после оперативных вмешательств на желудке и антродуоденальной области [47, 60, 61].

Не вызывает сомнений необходимость изучения как состава рефлюктата, действующего на слизистую оболочку желудка, так и нарушений двигательной функции антродуоденальной зоны, ведущих к развитию дуоденогастрального рефлюкса.

Антродуоденальная манометрия высокого разрешения — высокотехнологичный метод, позволяющий визуализировать антродуоденальную координацию: сокращения антрального отдела желудка с частотой 2–4 цикла в минуту, работу насоса пилорического канала, пропускающего, благодаря градиенту давления между его проксимальным и дистальным отделами, содержимое желудка в двенадцатиперстную кишку, циклические сокращения самой кишки с частотой 10–12 в минуту. Нарушение перистальтики приводит к развитию пилороспазма, гастропареза и других состояний [62–64].

В широкой клинической практике возможно выявить признаки рефлюкс-гастрита при выполнении ЭГДС с последующим гистологическим исследованием, но они не являются патогномичными. Наличие желчи в желудке не следует расценивать как подтверждение патологического рефлюкса, так как чаще это следствие регургитации в ответ на проведение исследования [65, 66]. Ультразвуковое исследование желудка с контрастированием позволяет увидеть ретроградное движение струи из гиперэхогенных включений от привратника до тела желудка, что может трактоваться как дуоденогастральный рефлюкс [67].

Суточная рН-метрия желудка дает возможность объективно оценить наличие дуоденогастрального рефлюкса, который определяют как увеличение рН в желудке выше 5,0 единицы, не связанное с приемом пищи, чаще регистрируется в ночное время. Рефлюкс считают выраженным, если длительность всех рефлюксов превышает 10 % времени мониторинга рН желудка. Следует отметить, что ценность метода рН-метрии состоит в том, что он позволяет выявить дуоденогастральный рефлюкс и при гипо- или ацидных состояниях, например у пациентов с атрофическим гастритом, а также на фоне приема антисекреторной терапии или после хирургических вмешательств [68, 69].

Таким образом, антродуоденальная манометрия и рН-метрия дают возможность установить патогенетическую основу развития дуоденогастрального рефлюкса, подобрать лечение и оценить

эффективность проводимой терапии. Значение рефлюкс-гастрита как предракового заболевания обусловлено желчными кислотами, которые могут способствовать канцерогенезу посредством различных механизмов. Эти механизмы включают индукцию кишечной метаплазии, модификацию колонизации *H. pylori* и изменение микробиоты в желудке [70, 71]. Своевременная диагностика рефлюкс-гастрита позволит назначить своевременное лечение, что потенциально может быть эффективным подходом к профилактике рака желудка.

Гастрит после успешной эрадикации инфекции *H. pylori* (постэрадикационный гастрит) и профилактика рака желудка

В Клинических рекомендациях РГА проведение эрадикационной терапии *H. pylori* при хроническом гастрите постулируется в качестве этиологического лечения, для предотвращения прогрессирования атрофии, в качестве меры первичной профилактики рака желудка и третичной профилактики для пациентов, которые перенесли эндоскопическую резекцию раннего рака желудка [4, 5]. Профилактический эффект эрадикации *H. pylori* наиболее выражен при отсутствии атрофии, пациенты с выраженными стадиями атрофии даже после успешной элиминации *H. pylori* имеют повышенный риск возникновения рака желудка [2, 4, 5, 37].

Последствием широкого назначения эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* является появление в структуре хронических гастритов значимой доли постэрадикационного гастрита [38]. При анализе результатов гистологического исследования гастробиоптатов через один год после эрадикации инфекта восстановление структуры слизистой оболочки желудка с полной редукцией воспалительных изменений отмечено в 13,2 % случаев, частичный регресс воспалительных изменений — в 58,6 %, сохранение выраженности воспалительных изменений — в 28,2 % случаев [72, 73]. Персистенция мононуклеарного воспалительного инфильтрата в постэрадикационном периоде — фактор, определяющий темпы клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, показана прямая корреляционная связь индекса апоптоза, индекса пролиферации эпителиоцитов с выраженностью мононуклеарной инфильтрации собственной пластинки слизистой оболочки желудка [72, 73].

Таким образом, нельзя исключить, что хроническое воспаление даже после эрадикации инфекции *H. pylori* может способствовать прогрессированию предраковых изменений слизистой оболочки желудка. В Клинических рекомендациях РГА по диагностике и лечению гастрита и дуоденита с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки желудка рекомендуется терапия висмута трикалия дицитратом или ребамицидом в течение 4–8 недель, что целесообразно иметь в виду и после успешной эрадикации *H. pylori* [4, 5].

Эффективность ребамипида для уменьшения гистологических показателей воспаления продемонстрирована у пациентов с гастритом при персистенции *H. pylori*, что доказывает собственный противовоспалительный эффект этого препарата. В группе ребамипида отмечено значимое снижение мононуклеарной инфильтрации в антральном отделе и теле желудка, инфильтрации нейтрофилами — в антральном отделе [74]. У пациентов с доказанной успешной эрадикацией *H. pylori*, получавших лечение ребамипидом в течение 12 месяцев, и без лечения, показатели активности гастрита и атрофии улучшились в обеих группах без различий между ними, что объяснялось результатом эрадикации инфекции *H. pylori*. Однако выраженность хронического воспаления тела желудка значительно уменьшилась в группе ребамипида по сравнению с группой, не получавшей лечения [75]. Накапливаются доказательные данные о собственном положительном влиянии ребамипида на атрофию и кишечную метаплазию [17, 76, 77]. Например, у пациентов после эндоскопической резекции слизистой оболочки по поводу дисплазии или раннего рака на фоне ребамипида в течение 12 месяцев достоверно снизилась степень атрофии и степень кишечной метаплазии в антральном отделе желудка [77]. Анамнестические данные, позволяют рекомендовать лечение ребамипидом при хроническом гастрите после эрадикации инфекции *H. pylori*, в том числе с целью профилактики рака желудка.

Аутоиммунный гастрит

Данных по заболеваемости аутоиммунным гастритом в России нет. Тем большее значение имеют исследования, которые свидетельствуют о том, что аутоиммунный гастрит нельзя расценивать как редкое заболевание. Аутоиммунный гастрит по наличию антител к париетальным клеткам в сочетании с низким уровнем пепсиногена I был выявлен у 26 % пациентов с аутоиммунным тиреоидитом и у 13 % пациентов с аутоиммунными заболеваниями печени [78]. При ретроспективном анализе морфологического исследования биоптатов желудка за пятилетний период наблюдения на долю аутоиммунного гастрита пришлось 8,6 %, что, с одной стороны, может быть обусловлено ростом заболеваемости, с другой стороны, «концентрацией» пациентов с аутоиммунным гастритом в специализированном гастроэнтерологическом центре для динамического наблюдения [38]. Аутоиммунный гастрит часто сочетался с реактивной гастропатией в антральном отделе (35,3 %) и крайне редко — с *H. pylori*-ассоциированным гастритом (3,3 %) [38]. Серологический скрининг (панель определения пепсиногена I, пепсиногена II, их соотношения, гастрин-17 и антител к *H. pylori*) у бессимптомных взрослых с последующим эндоскопическим исследованием с биопсией позволил оценить скорректированную распространенность аутоиммунного гастрита как 2,6 %

[79]. По сообщению доцента З.М. Галеевой, в региональный регистр пациентов с аутоиммунным гастритом (г. Казань) включено 250 пациентов, при этом нейроэндокринные опухоли желудка I типа выявлены у 4,3 %.

Аутоиммунный гастрит расценивают как предраковое заболевание по отношению к аденокарциноме желудка [80–82]. Интересно отметить, что в исследовании «случай — контроль» наличие любого аутоиммунного заболевания (включены 33 заболевания аутоиммунной природы, например аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунные заболевания печени и др.) было ассоциировано с повышенным риском развития рака желудка (ОШ = 1,10; 95% ДИ: 1,01–1,20), но пернициозная анемия характеризовалась максимальным риском (ОШ = 2,75; 95% ДИ: 2,19–3,44) [83]. Однако по итогам семилетнего наблюдения за пациентами с аутоиммунным гастритом, у которых тщательно исключена инфекция *H. pylori* в анамнезе и в ходе исследования, повышения риска рака желудка не зафиксировано. Высказано предположение о том, что повышенный риск аденокарциномы при аутоиммунном гастрите ассоциирован с предшествовавшей или текущей инфекцией *H. pylori* [84].

Таким образом, аутоиммунный гастрит представляет целый ряд направлений по дальнейшим исследованиям, посвященным оценке эпидемиологии, клинической картины, прогноза [85]. Применение в реальной клинической практике ребамипида при аутоиммунном гастрите должно быть проанализировано и стать предметом адекватно спланированных исследований.

Алгоритм диагностики и лечения хронического гастрита

Участники Совета экспертов предложили алгоритм диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированного, постэрадикационного и негеликобактерного гастритов (рис.).

Резолюция совета экспертов

1. Диагностика гастрита должна быть направлена на установление этиологии этого заболевания и гистологической стадии, что определяет прогноз, тактику наблюдения и медикаментозную терапию.
2. Частота и патогенез симптомов диспепсии и других симптомов при разных этиологических вариантах гастрита требуют дальнейшего изучения, в том числе с применением 24-часовой рН-метрии и методик изучения моторики верхних отделов желудочно-кишечного тракта.
3. Для лечения диспепсии и других симптомов при разных этиологических вариантах гастрита и функциональной диспепсии целесообразно назначение ребамипида в качестве монотерапии и в комбинации с другими лекарственными средствами.
4. Эрадикационная терапия *H. pylori* позволяет провести этиологическое лечение гастрита,

1

Диагностика гастрита и тактика ведения пациентов при первичном обращении



2

Тактика длительного ведения пациентов, включая профилактику рака желудка



Рисунок. Алгоритм диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированного, постэрадикационного и не-геликобактерного гастритов

Figure. Algorithm of diagnostics and treatment of *H. pylori*-associated, post-eradication and non-*Helicobacter* gastritis

остановить прогрессирование атрофии и кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка и осуществить эффективную профилактику рака желудка. Назначение антигеликобактерной терапии должно быть рассмотрено в каждом случае установления инфекции *H. pylori*.

5. Данные, полученные в международных и отечественных клинических исследованиях, позволяют рекомендовать ребамипид для включения в схемы эрадикационной терапии *H. pylori*.

6. Пациенты с выраженным атрофическим гастритом (выраженная атрофия и/или кишечная

метаплазия в теле и в антральном отделе желудка — OLGA/OLGIM III/IV) остаются в группе риска по возникновению рака желудка даже после успешной эрадикации инфекции *H. pylori*, и им рекомендуется высококачественное эндоскопическое наблюдение каждые 3 года.

7. Экспериментальные и клинические данные позволяют рассматривать ребамипид как перспективный препарат для уменьшения воспалительных и атрофических изменений слизистой оболочки желудка. Эффективность хемофилактики рака желудка ребамипидом (в том числе определение длительности его назначения) требует дальнейшего изучения.

Литература / References

1. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Оськов Ю.И., Поликарпов А.В. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2021 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. [Kotova E.G., Kobayakova O.S., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V., et al. General morbidity rate of the adult population of Russia in 2021: Statistical materials. Moscow: Central Scientific-Research Institute of Health Organization and Informatization of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. (In Russ.)].
2. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
3. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
4. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, Ассоциация «Эндоскопическое общество «РЭНДО»», Межрегиональная общественная организация «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Гастрит и дуоденит: Клинические рекомендации. М., 2024. [Russian Gastroenterological Association, Russian Endoscopic Society, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Gastritis and duodenitis: Clinical recommendations. Moscow, 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/708_2
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шентулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
6. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультимедицинский национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
7. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулина Н.В. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):6–22. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bakulina N.V., et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(8):940–56. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523
8. Aleman R.S., Moncada M., Aryana K.J. Leaky gut and the ingredients that help treat it: A review. *Molecules*. 2023;28(2):619. DOI: 10.3390/molecules28020619
9. Yuan D., Ma Z., Tuo B., Li T., Liu X. Physiological significance of ion transporters and channels in the stomach and pathophysiological relevance in gastric cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:2869138. DOI: 10.1155/2020/2869138
10. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020;91(1):e13357. DOI: 10.1111/asj.13357
11. Naz A., Obaid A., Awan F.M., Ikram A., Ahmad J., Ali A. Petri net-based model of *Helicobacter pylori* mediated disruption of tight junction proteins in stomach lining during gastric carcinoma. *Front Microbiol*. 2017;8:1682. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01682
12. Zhang Y., Zhang J., Xia Y., Sun J. Bacterial translocation and barrier dysfunction enhance colonic tumorigenesis. *Neoplasia*. 2023;35:100847. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100847
13. Khazaaleh S., Alomari M., Rashid M.U., Castaneda D., Castro F.J. Gastric intestinal metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(1):33–9. DOI: 10.3949/ccjm.91a.23015
14. Lu Y., Jing J., Sun L., Gong Y., Chen M., Wang Z., et al. Expression of claudin-11, -23 in different gastric tissues and its relationship with the risk and prognosis of gastric cancer. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174476. DOI: 10.1371/journal.pone.0174476
15. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Оковитый С.В., Лутаенко Е.А., Большаков А.О., Приходько В.А. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1431–7. [Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Okovityi S.V., Lutaenko E.A., Bolshakov A.O., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy. *Terapevticheskiy Arkhiv*. 2022;94(12):1431–7. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.1431-7

- Prikhodko V.A., et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(12):1431–7. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000
16. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лямина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., et al. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: A meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863
 17. Seo G.H., Lee H. Chemopreventive effect of rebamipide against gastric cancer in patients who undergo endoscopic resection for early gastric neoplasms: A nationwide claims study. *Digestion*. 2019;100(4):221–8. DOI: 10.1159/000495288
 18. Лямина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):81–7. [Lapina T.L., Ivashkin V.T. Rebamipide during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):81–7. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87
 19. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S. Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250–60. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9
 20. Бакулина Н.В., Оганезова И.А., Топалова Ю.Г., Бакулин И.Г. Гастрит и диспепсия: два имени одной проблемы? Отношение преобладающих симптомов к синдромальной характеристике пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: результаты опроса врачей-терапевтов. *Медицинский Совет*. 2021;(15):30–9. [Bakulina N.V., Oganезova I.A., Topalova Y.G., Bakulin I.G. Gastritis and dyspepsia: 2 names of one problem? Relations between predominant symptom and syndromal characteristics of upper GI disorders: Results of a survey of physicians. *Medical Council*. 2021;(15):30–9. (In Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-15-30-39
 21. Ford A.C., Tsipotis E., Yuan Y., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022;gutjnl-2021-326583. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326583
 22. Talley N.J. Functional dyspepsia: New insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med*. 2016;31(3):444–56. DOI: 10.3904/kjim.2016.091
 23. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):53–8. [Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Maev I.V. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: A meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(12):53–8. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200433
 24. Jung S.W., Joo M.S., Choi H.C., Jang S.I., Woo Y.S., Kim J.B., et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6702. DOI: 10.1097/MD.0000000000006702
 25. Lake A., Rao S.S.C., Larion S., Spartz H., Kavuri S. Bile reflux gastropathy and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(3):400–7. DOI: 10.5056/jnm20102
 26. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г. Роль желчных кислот в патогенезе функциональной диспепсии: незаполненная терапевтическая ниша. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):46–50. [Kucheryavyy Y.A., Andreev D.N., Andreev N.G. The role of bile acids in the pathogenesis of functional dyspepsia: An unfilled therapeutic niche. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):46–50. (In Russ.). DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200400
 27. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000144. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144
 28. Kim B.T., Kim K.M., Kim K.N. The effect of ursodeoxycholic acid on small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: A pilot randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1410. DOI: 10.3390/nu12051410
 29. Mao Q., Lin B., Zhang W., Zhang Y., Zhang Y., Cao Q., et al. Understanding the role of ursodeoxycholic acid and gut microbiome in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and perspectives. *Front Pharmacol*. 2024;15:1371574. DOI: 10.3389/fphar.2024.1371574
 30. Цапкова Л.А., Полякова В.В., Бодунова Н.А., Баратова И.В., Войнован И.Н., Дехнич Н.Н. и др. Возможности молекулярно-генетического метода выявления резистентности к кларитромицину и левофлоксацину у *Helicobacter pylori*. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(42):16–21. [Tsapkova L.A., Polyakova V.V., Bodunova N.A., Baratova I.V., Voynovan I.N., Dekhnych N.N., et al. Possibilities of the molecular genetic method for detecting resistance to clarithromycin and levofloxacin in *Helicobacter pylori*. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(42):16–21. (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-42-16-21
 31. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., Kupcinskas L., Bordin D., Pérez-Aisa A., et al. Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: Lessons from the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98–108. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001482
 32. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A., Fadeenko G., Fernandez M.C., Voynovan I., et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90 % of patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89–98. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.048
 33. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl 4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
 34. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI: 10.3390/jcm8091498
 35. Bordin D.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Voynovan I.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: Results from the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *Microb Health Dis*. 2024; In press.
 36. Rugge M., Correa P., Dixon M.F., Fiocca R., Hattori T., Lechago J., et al. Gastric mucosal atrophy: Interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1249–59. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x
 37. Rugge M., Genta R.M., Malfertheiner P., Dinis-Ribeiro M., El-Serag H., Graham D.Y., et al.; RE.GA.IN; RE GA IN. RE.GA.IN.: The Real-world Gastritis Initiative – updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331164
 38. Тертычный А.С., Лямина Т.Л., Назорная Д.П., Пачуашивили Н.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А. и др. Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):45–56. [Tertychnyy A.S., Lapina T.L., Nazornaya D.P., Pachuashvili N.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A. et al. Spectrum of chronic gastritis by results of morphological study of gastrobioptates. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):45–56. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87

- gomaya D.P., Pachuashvili N.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., et al. Spectrum of chronic gastritis based on morphological examination of gastric biopsies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):45–56. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-45-56
39. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Войнован И.Н. и др. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(5):260–7. [Bordin D.S., Kuznetsova E.S., Stauver E.E., Nikol'skaya K.A., Chebotareva M.V., Voynovan I.N., et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: A systematic review. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(5):260–7. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-5-3
 40. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al.; Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
 41. Haruma K., Kato M., Inoue K., Murakami K., Kamada T. Kyoto classification of Gastritis. 1st ed. *Tokyo Japan: Nihon Medical Center*, 2017.
 42. Toyoshima O., Nishizawa T., Yoshida S., Sakaguchi Y., Nakai Y., Watanabe H., et al. Endoscopy-based Kyoto classification score of gastritis related to pathological topography of neutrophil activity. *World J Gastroenterol*. 2020;26(34):5146–55. DOI: 10.3748/wjg.v26.i34.5146
 43. Tahara T., Shibata T., Nakamura M., Yoshioka D., Okubo M., Arisawa T., et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(2):246–53. DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.046
 44. Yagi K., Nakamura A., Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(1):39–45. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02665.x
 45. Bordin D.S., Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoi S.I., Lanas A. Drug-associated gastropathy: Diagnostic criteria. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(13):2220. DOI: 10.3390/diagnostics13132220
 46. Nel W. Gastritis and gastropathy: More than meets the eye. *Continuing Medical Education*. 2013;31(2):37–40.
 47. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И., Телятникова Л.И. Билиарный гастрит: современные подходы к диагностике и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(5):244–51. [Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoi S.I., Telyatnikova L.I. Biliary gastritis: Modern methods of diagnosis and therapy. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(5):244–51. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-244-251
 48. Meshkinpour H., Orlando R.A., Arguello J.F., DeMico M.P. Significance of endoscopically visible blood vessels as an index of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1979;71(4):376–9.
 49. 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(1):E22–30. DOI: 10.1055/a-1287-9767
 50. Дранкина О.М., Кашин С.В., Куваев Р.О., Кайбышева В.О., Крайнова Е.А., Шепель Р.Н. и др. Современный алгоритм диагностики и ведения пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией желудка. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):7–10. [Drapkina O.M., Kashin S.V., Kuvayev R.O., Kaibysheva V.O., Krainova E.A., Shepel R.N., et al. Modern algorithm of diagnostics and management of patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia of the stomach. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):7–10. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed2023260117
 51. 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
 52. 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
 53. Kuvayev R., Kashin S., Krainova 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. DOI: 10.1111/den.14291
 54. Кирюхин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В., Федоренко А.А., Нагорная Д.П., Маренич Н.С. и др. Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):58–69. [Kiryukhin A.P., Tertychny A.S., Pavlov P.V., Fedorenko A.A., Nagornaya D.P., Marenich N.S., et al. Autoimmune gastritis: Focus on endoscopic and morphological characteristics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):58–69. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69
 55. Kishino M., Nonaka K. Endoscopic features of autoimmune gastritis: Focus on typical images and early images. *J Clin Med*. 2022;11(12):3523. DOI: 10.3390/jcm11123523
 56. Kaminishi M., Yamaguchi H., Nomura S., Oohara T., Sakai S., Fukutomi H., et al. Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the research society for gastritis. *Dig Endosc*. 2002;14(4):138–51. DOI: 10.1046/j.1443-1661.2002.00199.x
 57. Nagata N., Shimbo T., Akiyama J., Nakashima R., Kim H.H., Yoshida T., et al. Predictability of gastric intestinal metaplasia by mottled patchy erythema seen on endoscopy. *Gastroenterology Res*. 2011;4(5):203–9. DOI: 10.4021/gr357w
 58. Uedo N., Ishihara R., Iishi H., Yamamoto S., Yamamoto S., Yamada T., et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: Narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*. 2006;38(8):819–24. DOI: 10.1055/s-2006-944632
 59. Yao K., Iwashita A., Nambu M., Tanabe H., Nagahama T., Maki S., et al. Nature of white opaque substance in gastric epithelial neoplasia as visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *Dig Endosc*. 2012;24(6):419–25. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01314.x
 60. McCabe M.E. 4th, 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
 61. Livzan M.A., Mozgovoi S.I., Gaus O.V., Bordin D.S., Kononov A.V. Diagnostic principles for chronic gastritis associated with duodenogastric reflux. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):186. DOI: 10.3390/diagnostics13020186
 62. Desipio J., Friedenber F.K., Korimilli A., Richter J.E., Parkman H.P., Fisher R.S. High-resolution solid-state manometry of the antropyloroduodenal region. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(3):188–95. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00866.x
 63. Indreshkumar K., Brasseur J.G., Faas H., Hebbard G.S., Kunz P., Dent J., et al. Relative contributions of “pressure pump” and “peristaltic pump” to gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278(4):G604–16. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.278.4.G604
 64. Camilleri M., Bharucha A.E., di Lorenzo C., Hasler W.L., Prather C.M., Rao S.S., et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(12):1269–82. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01230.x

65. Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В., Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Феоктистова К.В. Билиарный рефлюкс-гастрит: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):404–9. [Sheptulin A.A., Storonova O.A., Pavlov P.V., Tertychny A.S., Protsenko D.D., Feoktistova K.V. Biliary reflux gastritis: Features of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):404–9. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-404-409
66. Vere C.C., Cazacu S., Comănescu V., Mogoantă L., Rogoveanu I., Ciurea T. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J Morphol*. 2005;46(4):269–74.
67. Лемешко З.А., Османова З.М. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка: руководство. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Lemeshko Z.A., Osmanova Z.M. Ultrasound diagnostics of gastric diseases: A guide. 2nd edition, revised and corrected. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-5944-7-USD-2021-1-88
68. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):55–68. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):55–68. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-55-68
69. Сторонова О.А., Трухманов А.С. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии. Пособие для врачей. 2-е изд.; под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S. A Manual for the practicing physician: About prolonged intragastric pH-metry. 2nd edition, ed. By V.T. Ivashkin. Moscow, 2015. (In Russ.)].
70. He Q., Liu L., Wei J., Jiang J., Rong Z., Chen X., et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gastric intestinal metaplasia: A review. *Cell Death Discov*. 2022;8(1):158. DOI: 10.1038/s41420-022-00962-1
71. Lei X., Cui Z.Y., Huang X.J. Exploration of gastric carcinogenesis from the relationship between bile acids and intestinal metaplasia and intragastric microorganisms (*H. pylori* and non-*H. pylori*). *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023;149(18):16947–56. DOI: 10.1007/s00432-023-05407-5
72. Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* — простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач*. 2011;7:14–31. [Livzan M.A., Mozgovoy S.I., Kononov A.V. Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* — simple traces or serious consequences? *Lechashchii Vrach*. 2011;7:14–31. (In Russ.)].
73. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Предвечная И.К., Новикова Л.Д. Морфология поверхностного и атрофического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori*. *Архив патологии*. 2005;67(3):17–21. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Livzan M.A., Predvechnaya I.K., Novikova L.D. Morphology of surface and atrophic gastritis in eradication of *Helicobacter pylori* (HP)]. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2005;67(3):17–21. (In Russ.)].
74. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702
75. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H., et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI: 10.1155/2015/865146
76. Han X., Jiang K., Wang B., Zhou L., Chen X., Li S. Effect of rebamipide on the preinflammatory progression of chronic gastritis: A randomized controlled study. *Clin Drug Investig*. 2015;35(10):665–73. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z
77. Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., Kwon Y.H., Nam S.Y., Bae H.I., et al. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: A prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci*. 2022;67(6):2395–402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7
78. Лосик Е.А. Клинико-морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2018. [Losik E.A. Clinical and morphological characteristics of autoimmune gastritis: Thesis of Cand. Sci. (Med.). Moscow, 2018. (In Russ.)].
79. Bakulina N., Tikhonov S., Malkov V., Vorobyev S., Belyakov I., Peshkova N., et al. Non-invasive screening of autoimmune atrophic gastritis in asymptomatic subjects by serological biomarker test (GastroPanel®). *Anticancer Res*. 2022;42(3):1517–26. DOI: 10.21873/anticancer.15624
80. Тертычный 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. [Tertychny 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
81. 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
82. Chen C., Yang Y., Li P., Hu H. Incidence of gastric neoplasms arising from autoimmune metaplastic atrophic gastritis: A systematic review and case reports. *J Clin Med*. 2023;12(3):1062. DOI: 10.3390/jcm12031062
83. Murphy J.D., Gadalla S.M., Anderson L.A., Rabkin C.S., Cardwell C.R., Song M., et al. Autoimmune conditions and gastric cancer risk in a population-based study in the United Kingdom. *Br J Cancer*. 2024;131(1):138–48. DOI: 10.1038/s41416-024-02714-7
84. Ruge 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
85. Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoi S.I., Bordin D.S. Chronic autoimmune gastritis: Modern diagnostic principles. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(11):2113. DOI: 10.3390/diagnostics11112113

Сведения об авторах

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

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, АО «Ильинская больница»; научный руководитель образовательного проекта DiaGastro для врачей по вопросам гастроэнтерологии и смежных дисциплин агентства «Eventum Medical Consulting».

Контактная информация: proped@mail.ru; 143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru; 420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общеврачебной практики им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Приволжского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: al_op@mail.ru; 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Information about the authors

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>

Igor V. Maev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

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

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>

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital; Scientific Advisor, Eventum Medical Consulting Agency's DiaGastro Education Programme for Physicians in Gastroenterology and Related Specialties.

Contact information: proped@mail.ru; 143421, Krasnogorsk, Glukhovo village, Rublevskoe Predmestye str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.

Contact information: sayarabdul@yandex.ru; 420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.); Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; Chief Gastroenterologist of the Volga Federal District.

Contact information: al_op@mail.ru; 603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Алексеев Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sa.alexeeenko@gmail.com; 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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. Кировная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармакологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

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

Контактная информация: dbordin@mail.ru; 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Галева Зарина Мунировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zarina26@bk.ru; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7241-3352>

Дехнич Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Far-Eastern Federal District.

Contact information: sa.alexeeenko@gmail.com; 680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: dna-mit8@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

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>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru; 191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Head of the Department of Pancreatic, Biliary and Upper Digestive Tract Disorders, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.

Contact information: dbordin@mail.ru; 111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Zarina M. Galeeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Therapy, Geriatrics and Family Medicine, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: zarina26@bk.ru; 420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7241-3352>

Natalia N. Dekhnich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Continuing Professional Education and Development of Regional Healthcare, Smolensk State Medical University.

Контактная информация: n.dekhnich@mail.ru;
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Куваев Роман Олегович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница»; доцент кафедры гастроэнтерологии факультета последипломного образования, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kuvaev_roman@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

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

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ngma@bk.ru;
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Пирогов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: pirogov@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: visimanenkov@mail.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кировная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики 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).

Contact information: n.dekhnich@mail.ru;
214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery N 3 of the Faculty of Advanced Training and Postgraduate Studies, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofan Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Roman O. Kuvaev — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Gastroenterologist, Clinical Oncological Hospital; Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.
Contact information: kuvaev_roman@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

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

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: ngma@bk.ru;
630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Vladimir I. Simanenkov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.
Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Контактная информация: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии, Институт 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>

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

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

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

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера; Главный внештатный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

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>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastro-enterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

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

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, a Separate Subdivision of the Research Institute of Medical Problems of the North; Chief Gastroenterologist of the Siberian Federal District.
Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Поступила: 29.03.2024 Принята: 15.06.2024 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 29.03.2024 Accepted: 15.06.2024 Published: 30.06.2024



H. pylori-Associated Gastritis, Gastritis after *H. pylori* Eradication and *H. pylori*-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association)

Vladimir T. Ivashkin¹, Igor V. Maev², Tatiana L. Lapina^{1*}, Yury A. Kucheryavy³, Sayar R. Abdulkhakov^{4,5}, Olga P. Alekseeva⁶, Sergei A. Alekseenko⁷, Dmitry N. Andreev², Igor G. Bakulin⁸, Natalia V. Bakulina⁸, Dmitry S. Bordin^{2,9,10}, Zarina M. Galeeva¹¹, Natalia N. Dekhnich¹², Natalia V. Korochanskaya^{13,14}, Roman O. Kuvaev^{15,16}, Maria A. Livzan¹⁷, Marina F. Osipenko¹⁸, Sergey S. Pirogov¹⁹, Vladimir I. Simanenkova⁸, Olga A. Storonova¹, Alexander S. Tertychnyy¹, Alexander S. Trukhmanov¹, Yury P. Uspenskiy^{20,21}, Igor B. Khlynov²², Vladislav V. Tsukanov²³

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

² Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Ilyinskaya Hospital, Krasnogorsk, Moscow Region, Russian Federation

⁴ Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russian Federation

⁵ Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁶ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

⁷ Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

⁸ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

⁹ A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

¹¹ Kazan State Medical Academy – Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

¹² Smolensk State Medical University, Smolensk, Russian Federation

¹³ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

¹⁴ Krai Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

¹⁵ Clinical Oncological Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

¹⁶ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

¹⁷ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

¹⁸ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

¹⁹ Moscow Research Oncological Institute named after P.A. Gertsen – Branch of National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation

²⁰ First Saint-Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

²² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

²³ Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, Separate Division “Scientific Research Institute of Medical Problems of the North”, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim: to provide the basic points of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association with discussion of measures to improve diagnostics, treatment and management of chronic gastritis patients.

Key points. In the Russian Federation in 2021 more than 30 million patients diagnosed with “Gastritis and duodenitis” were recorded (K29 in accordance with International Classification of Diseases-10). *H. pylori* incidence rate in the Russian population has reduced and presently is about 40 %. In chronic gastritis pattern *H. pylori*-associated gastritis has still dominated though gastritis percent after successful *H. pylori* eradication, reactive gastropathy (including reflux gastritis) and autoimmune gastritis, has increased. Endoscopic and histologic examinations serve as key diagnostic techniques that provide a means for assessing the etiology of gastritis, topography and degree of atrophic changes, gastritis staging as per OLGA/OLGIM system that properly correlates with the risk of stomach cancer and determines endoscopic examination strategy. *H. pylori* eradication therapy of gastritis serves as an etio-

tropic treatment and makes it possible to prevent progression of atrophy and stomach cancer. Conventional triple therapy combined with bismuth tripotassium dicitrate allows for achieving optimal cure rates of *H. pylori* eradication. Addition of rebamipide to regimens of *H. pylori* eradication improves their efficiency. Rebamipide arrests symptoms of dyspepsia in the case of chronic gastritis and functional dyspepsia. The administration of rebamipide for chronic gastritis makes it possible to influence the syndrome of increased epithelial permeability and inflammation, which makes it advisable to study it as a means of preventing stomach cancer and the progression of atrophy in various types of chronic gastritis.

Conclusion. Members of the Expert Panel has approved the algorithm of diagnosis and treatment of *H. pylori*-associated gastritis, gastritis after *H. pylori* eradication and *H. pylori*-negative gastritis at the diagnostic stage in the case of initial presentation and long-term follow-up when needed.

Keywords: chronic gastritis, *H. pylori*, atrophic gastritis, autoimmune gastritis, reflux gastritis, higher epithelial permeability syndrome, dyspepsia, prevention of stomach cancer, rebamipide.

Conflict of interests: Expert Panel meeting was held supported by PRO.MED.CS.

For citation: Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Kucheryavy Yu.A., Abdulkhakov S.R., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bordin D.S., Galeeva Z.M., Dekhnich N.N., Korochanskaya N.V., Kuvaev R.O., Livzan M.A., Osipenko M.F., Pirogov S.S., Simanenkov V.I., Storonova O.A., Tertychnyy A.S., Trukhmanov A.S., Uspenskiy Yu.P., Khlynov I.B., Tsukanov V.V. *H. pylori*-Associated Gastritis, Gastritis after *H. pylori* Eradication and *H. pylori*-Negative Gastritis: Algorithm of Diagnosis and Treatment (Literature Review and Resolution of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):7–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>

***H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации)**

В.Т. Ивашкин¹, И.В. Маев², Т.Л. Лапина^{1*}, Ю.А. Кучерявый³, С.Р. Абдулхаков^{4,5}, О.П. Алексеева⁶, С.А. Алексеев⁷, Д.Н. Андреев², И.Г. Бакулин⁸, Н.В. Бакулина⁸, Д.С. Бордин^{2,9,10}, З.М. Галеева¹¹, Н.Н. Дехнич¹², Н.В. Корочанская^{13,14}, Р.О. Куваев^{15,16}, М.А. Ливзан¹⁷, М.Ф. Осипенко¹⁸, С.С. Пирогов¹⁹, В.И. Симаненков⁸, О.А. Сторонова¹, А.С. Тertychnyy¹, А.С. Трухманов¹, Ю.П. Успенский^{20,21}, И.Б. Хлынов²², В.В. Цуканов²³

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

² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³ АО «Ильинская больница», Красногорск, Московская область, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет», Нижний Новгород, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация

⁸ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁹ ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва, Российская Федерация

¹⁰ ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация

¹¹ Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация

¹² ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация

¹³ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

¹⁴ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация

¹⁵ ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница», Ярославль, Российская Федерация

¹⁶ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁷ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

¹⁸ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

¹⁹ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²⁰ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

²³ ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук", обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

Цель: представить основные положения совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации с обсуждением мер по оптимизации диагностики, лечения и ведения пациентов с хроническим гастритом.

Основные положения. В Российской Федерации в 2021 г. зарегистрировано более 30 млн пациентов с диагнозом «Гастрит и дуоденит» (K29 в соответствии с МКБ-10). Частота инфекции *H. pylori* в российской популяции снижается и в настоящее время составляет около 40 %. В структуре хронического гастрита по-прежнему преобладает *H. pylori*-ассоциированный гастрит, однако увеличивается доля гастрита после успешной эрадикации *H. pylori*, реактивной гастропатии, включая рефлюкс-гастрит, и аутоиммунного гастрита. Ключевыми диагностическими методами служат эндоскопическое и гистологическое исследования, которые позволяют оценить этиологию гастрита, топографию и степень атрофических изменений, стадию OLGA/OLGIM, которая соотносится с риском рака желудка и определяет стратегию эндоскопического наблюдения. Эрадикационная терапия *H. pylori* при гастрите служит этиологическим лечением, позволяет предотвратить прогрессирование атрофии и рак желудка. Стандартная тройная терапия в сочетании с висмута трикалия дицитратом позволяет достичь оптимальных показателей эрадикации *H. pylori*. Добавление ребамипида к режимам для эрадикации *H. pylori* улучшает их эффективность. Симптомы диспепсии при хроническом гастрите и функциональной диспепсии уменьшаются при лечении ребамипидом. Назначение ребамипида при хроническом гастрите позволяет воздействовать на синдром повышенной эпителиальной проницаемости и воспаление, что делает целесообразным дальнейшее изучение его эффективности как средства профилактики рака желудка и прогрессирования атрофии при различных вариантах хронического гастрита.

Заключение. Участники совета экспертов утвердили алгоритм диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированного, постэрадикационного и негеликобактерного гастритов на этапе диагностики при первичном обращении и при необходимости длительного наблюдения.

Ключевые слова: хронический гастрит, *H. pylori*, атрофический гастрит, аутоиммунный гастрит, рефлюкс-гастрит, синдром повышенной эпителиальной проницаемости, диспепсия, профилактика рака желудка, ребамипид

Конфликт интересов: совет экспертов проведен при поддержке ПРО.МЕД.ЦС.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Бордин Д.С., Галева З.М., Дехнич Н.Н., Корочанская Н.В., Куваев Р.О., Ливзан М.А., Осипенко М.Ф., Пирогов С.С., Симаненков В.И., Сторонова О.А., Тertyчный А.С., Трухманов А.С., Успенский Ю.П., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. *H. pylori*-ассоциированный, постэрадикационный и негеликобактерный гастриты: алгоритм диагностики и лечения (обзор литературы и резолюция Совета экспертов Российской гастроэнтерологической ассоциации). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):7–23. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-7-23>

On March 28, 2024, under the chairmanship of the President of the Russian Gastroenterological Association (RGA), Academician of the Russian Academy of Sciences V.T. Ivashkin, the RGA Expert Council was held, which considered issues of optimizing the diagnosis and treatment of chronic gastritis and improving patient management tactics. The relevance of the problem of chronic gastritis is determined by the high incidence of the disease: in 2021 3,090,050 adult patients diagnosed with “gastritis and duodenitis” were recorded in the Russian Federation (2,668.7 : 100,000 of adult population) [1]. This statistical data shows the importance of “gastritis and duodenitis” diagnosis (K29 in accordance with ICD-10) in clinical practice and reflect the real frequency of the disease in the population. *H. pylori* infection always causes gastritis irrespective of clinical evidence available and clear cases of stomach diseases [2], while *H. pylori* prevalence in Russia is still high (38.8 %) in spite of downward trend [3]. The importance of gastritis as a disease

associated with the risk of developing stomach cancer determines the importance of timely assessment of the prognosis and implementation of preventive measures [2, 4, 5].

Aim: to provide the basic points of the Expert Panel of the Russian Gastroenterological Association with discussion of measures to improve diagnostics, treatment and management of patients suffering from chronic gastritis.

Syndrome of increased epithelial permeability in chronic gastritis pathogenesis

In recent years the Russian experts have developed and implemented the syndrome of increased epithelial permeability (SIEP) paradigm into practical healthcare [6–8]. Mechanisms of integrated three-level system of epithelial barrier protection including pre-epithelial, epithelial and subepithelial protection have been characterized as applied to the gastrointestinal tract [9]. SIEP at epithelial level includes disorder of transcellular (dysfunction of

ion channels) and paracellular permeability (firstly, disturbance of tight junctions functioning) [10, 11]. Considering the key role of *H. pylori* in the genesis of chronic gastritis, the mechanisms of interaction of this microorganism with epithelial defense systems are of interest. It has been shown that *H. pylori* virulence factors CagA provide the adhesion of the bacterium to the mucosa and by directly interacting with junctional proteins of tight junctions disrupt their functioning [12].

The relevance of studying SIEP is also associated with its participation in the processes of metaplasia and carcinogenesis observed in gastritis [13, 14]. The key role in this is played by disturbances in the claudin link of cytoprotection [15]. The indicated pathophysiological mechanisms of SIEP are reflected in the Clinical Guidelines of the Russian Gastroenterological Association (RGA) devoted to gastritis and duodenitis [4, 5].

Determination of the role of SIEP in the genesis of chronic gastritis has served as the basis for the development of “epithelium protective therapy” concept for this disease [7]. Epithelium protective effects have been described for a series of drugs – proton pump inhibitors such as rabeprazole and pantoprazole, colloidal bismuth medical products, and some probiotics.

The largest evidence base is available for rebamipide. It has been shown that rebamipide in chronic gastritis helps to normalize of functioning and interaction of all three levels of protection of gastrointestinal barrier [15]. A number of recent studies have presented a detailed clinical and pharmacological analysis of the effect of this drug in chronic gastritis. Meta-analyses have shown that inclusion of rebamipide into *H. pylori* eradication therapy regimens increases its effectiveness [16]. This drug can help reduce inflammation and atrophic changes. There is even a possibility of reducing the severity of metaplasia in antrum pyloricum if rebamipide is prescribed, though this statement requires additional confirmation [17]. Proven cancer-preventive effects of this drug are of significant practical importance [18]. In addition, rebamipide helps to reduce the symptoms of dyspepsia in the case of combination of gastritis and functional dyspepsia [19].

Gastritis and dyspepsia

The survey results show that in half of the cases, in the presence of dyspepsia symptoms, general practitioners make a preliminary diagnosis of gastritis [20]. In this case, the diagnosis must be morphologically verified and, as a rule, is not accompanied by symptoms. In most cases, indicated symptoms serve as a manifestation of functional dyspepsia. Before establishing a reliable diagnosis of functional dyspepsia, it is necessary to exclude gastritis associated with *H. pylori*. Russian and international recommendations give clear provisions on the need for eradication therapy for *H. pylori* in patients with

undiagnosed dyspepsia in order to eliminate the symptoms of dyspepsia and establish a diagnosis of functional dyspepsia [2, 4, 5]. *H. pylori* eradication helps relieve symptoms of functional dyspepsia, but this effect is very modest (number of patients to be treated is 14; 95 % confidence interval (95 % CI): 11–21) [21]. Etiopathogenesis of functional dyspepsia is considered a multifaceted process with complex cause-and-effect relationships. The occurrence of dyspepsia symptoms is caused by many factors, including dietary characteristics, changes in the motility of stomach and duodenum, duodenal eosinophilia, disturbance in the “brain – gastrointestinal tract” axis [22]. Among the “bacterial agents” associated with functional dyspepsia, not only *H. pylori*, but also changes in the microbiota and small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) are mentioned. According to a meta-analysis of seven studies involving 1,248 patients, the pool incidence of SIBO in patients with functional dyspepsia was 34.73 % (95 % CI: 24.807–45.383 %), although with significant heterogeneity of results ($p < 0.0001$; $I^2 = 89.91$ %) [23].

The diagnosis of functional dyspepsia sometimes “hides” functional disorders of the gallbladder and sphincter of Oddi or reflux gastritis (biliary gastritis) [24, 25]. The significance of duodenal reflux and reflux gastritis in the occurrence of dyspeptic symptoms or the development of functional dyspepsia requires further study. It is assumed that changes in the qualitative and quantitative composition of the microflora of the stomach and small intestine under the effect of motility disorders of the lower part of gastrointestinal tract, changes in the composition and exposure time of bile components in the cavity of the small intestine and stomach, the subsequent development of SIEP underlie the motor and sensory disorders of the stomach characteristic of functional dyspepsia [26, 27]. The frequent association of functional dyspepsia with reflux gastritis provides a basis for studying the prospects of using ursodeoxycholic acid preparations in these diseases especially considering its beneficial effect on the microbiome [26, 28, 29].

Optimization of *H. pylori* infection eradication therapy

Eradication therapy of *H. pylori* infection plays a key role in the management of patients with chronic Helicobacter gastritis. Target values of antimicrobial therapy imply eradication of the pathogen in more than 90 % of treated patients [2]. There are two possible strategies for choosing a regimen for *H. pylori* eradication therapy: the individualized one – based on determining the susceptibility of *H. pylori* to antibacterial drugs, and empirical strategy – based on information on local resistance of *H. pylori* to clarithromycin and monitoring the effectiveness of regimens in the region. In the Russian Federation, the empirical approach prevails, although the efforts of the medical community are focused on the wider

introduction into practice of molecular genetic methods for determining resistance, which demonstrate high sensitivity and specificity [30].

Triple therapy with clarithromycin and amoxicillin based on the empirical choice remains one of the most commonly prescribed in Russia (56 %), despite its low effectiveness – 80 % [31]. One of the methods for increasing the effectiveness of eradication therapy regimens specified in the Clinical recommendations of RGA is the addition of bismuth tripotassium dicitrate to bismuth-free regimens [4, 5]. According to data of the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg), triple therapy with clarithromycin boosted with bismuth tripotassium dicitrate results in *H. pylori* eradication in 88 % of cases in the “intention-to-treat” cohort and in 94 % of cases in the “per-protocol” cohort, and with 14-day period of prescription – in 93 % of cases (“intention-to-treat” cohort) [32]. Thus, bismuth tripotassium dicitrate as the fourth component of eradication regimens ensures overcoming of *H. pylori* resistance to clarithromycin.

The addition of rebamipide as a measure to improve eradication efficacy is included in the RGA Clinical Guidelines based on three meta-analyses [4, 5, 16, 33, 34]. Meta-analysis made by D.N. Andreev et al. (2022) analyzed the studies completed in the Russian Federation with the use of Rebagit (manufactured by PRO.MED.CS). In 6 controlled studies ($n = 531$) the summarized efficiency of eradication was 90.376 % (95 % CI: 86.311–93.560 %) in patients receiving rebamipide, and 81.681 % (95 % CI: 76.499–86.141 %) – in patients who did not receive it. The addition of rebamipide to *H. pylori* eradication regimens significantly increases the effectiveness of treatment (OR = 2.162; 95 % CI: 1.268–3.685; $p = 0.005$) [16]. Evidence is accumulating that the inclusion of rebamipide into eradication regimens as the fifth component (standard triple therapy + bismuth tripotassium dicitrate + rebamipide) significantly increases the effectiveness of therapy, bringing it closer to rates of more than 95 % [35].

Morphological diagnostics of chronic gastritis

The term “gastritis” defines a spectrum of conditions characterized by histologically confirmed inflammation of the gastric mucosa. Atrophy is defined as a condition characterized by a decrease in density or loss of glands of the corresponding parts of the gastric mucosa and their replacement by extracellular matrix (non-metaplastic atrophy) and/or another type of glands (metaplastic atrophy) [36]. To diagnose and stage gastritis, at least two biopsies from antrum and two – from the body of the stomach are required; biopsies are also taken from any endoscopically altered areas of the mucosa. Biopsy from the angle of the stomach, as recommended by the updated Sidney system, is not mandatory [37]. The histological description should include the topography and extent of atrophic changes, OLGA/OLGIM

stages, which correlates well with the risk of stomach cancer and determines the strategy of endoscopic surveillance [37]. It should be noted that when using high-resolution endoscopes with narrow-band imaging mode, it is possible to stage atrophy and intestinal metaplasia using the Kimura – Takemoto, EGA and EGGIM classification systems, which are characterized by a high degree of correlation with OLGA/OLGIM [37].

To make the diagnosis of *H. pylori* more objective, it is recommended to additionally conduct a corresponding immunohistochemical study, which allows avoiding false-positive results with special stains and excluding the presence of other microflora. Immunohistochemical reaction with chromogranin A confirms the presence of hyperplasia of neuroendocrine cells in the body of the stomach, which is an important diagnostic sign of autoimmune gastritis.

The etiological principle should be the key one when establishing the diagnosis of “chronic gastritis”. When analyzing data from the Centralized Anatomic Pathology Department of Sechenov University, gastrobiopsies of 3162 patients were studied, who underwent esophagogastroduodenoscopy with biopsy taking in the period from 2017 to 2022. Most often, active *H. pylori*-associated gastritis was diagnosed – 36.7 %; in 28.4 % of cases, chronic atrophic gastritis with intestinal metaplasia was established, in which *H. pylori* infection was not detected, including by immunohistochemical examination. These cases were assessed as post-eradication gastritis. The percentage of atrophic forms of chronic gastritis was 34.8 %. It is possible that such a high figure is associated with programs for monitoring patients with OLGA stages III–IV, which are carried out in the University clinics. In 19.2 % of patients changes in biopsy specimens were minimal or mild and were close to normal histological characteristics of the mucous membrane. Reactive gastropathy occurred in 7.6 % of cases. Autoimmune gastritis took fourth place in terms of frequency of occurrence with a fairly high percentage of observations (8.6 %), which, on the one hand, may be due to an increase in morbidity, and, on the other hand, due to the “concentration” of patients with this diagnosis for dynamic observation in the University clinics [38]. Rare variants of gastritis – lymphocytic gastritis (1.3 %) and gastritis combined with Grohn’s disease – accounted for a small percentage of cases, while collagenous and eosinophilic gastritis and Menetrier’s disease were observed in isolated patients [38].

Thus, *H. pylori*-associated gastritis still predominates in the Russian population. Studies conducted in recent years in the Russian Federation have demonstrated a decrease in the proportion of the infected individuals in the population: according to epidemiological studies in 2004–2014, 65–92 % of adults were infected [4, 5], in 2017–2019 – about 40 % [3], in Moscow in 2022–2024 – 37.19 % [39].

With the decrease in the prevalence of *H. pylori* infection [3] and the increase in the number of people with eradication of the infection, the structure of chronic gastritis is changing with a significant proportion of post-eradication gastritis. Reactive gastropathy and autoimmune gastritis are common diseases [38]. The high incidence of atrophic gastritis determines the importance of identifying patients at high risk of gastric cancer (stage III–IV according to OLGA) and their endoscopic dynamic monitoring within the framework of the cancer prevention program.

Endoscopic diagnostics of chronic gastritis

Endoscopic examination of a patient to establish the diagnosis of chronic gastritis should be performed using additional imaging technologies and accompanied by a biopsy of the mucous membrane if there is a suspicion of atrophic, metaplastic and neoplastic changes. Erythema and erosions of the gastric mucosa may be a manifestation of both an inflammatory process (gastritis) and reactive changes in the epithelium with minimal inflammatory infiltration (gastropathy) [37, 40]. The most characteristic endoscopic signs of *H. pylori*-associated inflammatory process of the mucous membrane are: diffuse erythema, spotty redness, diffuse edema, enlarged and tortuous folds of the mucous membrane of the stomach body, expansion of the gastric fields, deepening of the grooves, and whitish coating [41, 42]. In *H. pylori*-associated gastritis, visualization of punctate or tortuous whitish pits in the body of the stomach under conditions of narrow-band magnifying endoscopy is possible [43]. *H. pylori*-negative status is reliably characterized by visualization of typical collector venules in the lower third of the body of the stomach along the lesser curvature, as well as the presence of polyps of the fundic glands [44]. In the absence of *H. pylori* infection, erythema bands and hemorrhagic petechiae of the mucous membrane are also often found, which is a frequent manifestation of the reflux nature of the lesion due to the reflux of duodenal contents.

The causes of gastropathy are drugs (primarily NSAIDs and acetylsalicylic acid) [45], alcohol radiation, mechanical factors, and bile in duodenogastric reflux. However, it is difficult to determine the cause of gastropathy during endoscopic examination, so anamnestic data analysis is necessary [46]. In particular, it is difficult to reliably verify pathological duodenogastric reflux, since the presence of bile in the stomach is observed both in normal conditions (in early morning hours, during prolonged fasting) and in pathological conditions (after surgeries, at all stages of the development of gallstone disease, with functional disorders of the upper gastrointestinal tract) [25, 47].

Atrophy of the mucosa is characterized by pallor, decrease height of mucosal folds, and clearer visualization of submucosal vessels [48]. In the case of *H. pylori*-associated atrophic gastritis, the most

pronounced atrophic changes are observed in the distal part of the stomach, have a multifocal distribution [49, 50], and often create a visible border with non-atrophic mucosa (“atrophy line”) [51]. In contrast, autoimmune atrophic gastritis is characterized by diffuse lesions of the mucous membrane of the proximal stomach (“reverse atrophy” phenomenon) [52]. A sign of autoimmune gastritis when examined in a narrow-band mode with magnification is the absence of the orifices of the glands of the body of the stomach with preserved regular capillaries (the “cast-off skin” sign). Point “glomus-like” lesions associated with hyperplasia of ECL cells are often encountered, as well as the changes in the “white globe appearance” type, which are an accumulation of detritus in cystically dilated glands [53–55].

Intestinal metaplasia may appear endoscopically as either elevated whitish loci (ash-colored nodular change) [56] or mottled patchy erythema [57]. When examined in narrow-band imaging modes, areas of intestinal metaplasia have a uniform appearance of light blue foci on a brown background due to presence of the phenomenon of “light blue crests” [58] on the surface of the epithelium and the accumulation of “white opaque substance” [59] within epithelial structures with an intestinal phenotype.

Functional diagnostic methods for biliary reflux gastritis

Reflux gastritis occurs with duodenogastric reflux of the contents of the duodenum with bile acids, lysolecithin, pancreatic enzymes, which leads to the appearance of clinical symptoms, endoscopic and histological changes indicative of chemical (reactive) gastritis (gastropathy). A distinction is made between primary reflux gastritis, which occurs in patients with slow gastric emptying, impaired antroduodenal coordination, gallbladder dyskinesia, and secondary, which develops after surgical interventions on the stomach and antroduodenal region [47, 60, 61].

There is no doubt that it is necessary to study both the composition of the refluxate that affects the gastric mucosa and the disturbance in the motor function of antroduodenal zone that lead to the development of duodenogastric reflux.

High-resolution antroduodenal manometry is a high-tech method that allows visualization of antroduodenal coordination: contractions of the antrum of the stomach with a frequency of 2–4 cycles per minute, the work of the pyloric canal pump, which, due to the pressure gradient between its proximal and distal sections, passes the contents of the stomach into the duodenum, cyclic contractions of the duodenum itself – 10–12 cycles per minute. Impaired peristalsis leads to the development of pylorospasm, gastroparesis and other conditions [62–64].

In wide clinical practice, it is possible to detect signs of reflux gastritis during EGDS with subsequent histological examination, but they are not

pathognomonic. The presence of bile in the stomach should not be regarded as confirmation of pathologic reflux since it is more often a consequence of regurgitation in response to the examination [65, 66]. Ultrasound examination of the stomach with contrast allows one to see the retrograde movement of the stream of hyperechoic inclusions from the pylorus to the body of the stomach, which can be interpreted as duodenogastric reflux [67].

Daily pH-metry of stomach allows for an objective assessment of the presence of duodenogastric reflux, which is defined as increase in pH in the stomach above 5.0 units, not associated with food intake, that is most often recorded at night. Reflux is considered pronounced if the duration of all refluxes exceeds 10 % of the time of monitoring the pH of the stomach. It should be noted that the value of the pH-metry method is that it allows for the detection of duodenogastric reflux in hypo- or anacid conditions, for example, in patients with atrophic gastritis as well as against the backgrounds of taking antisecretory therapy or after surgical interventions [68, 69].

Thus, antroduodenal manometry and pH-metry make it possible to establish the pathogenetic basis for the development of duodenogastric reflux, select treatment, and evaluate the effectiveness of the therapy. The significance of reflux gastritis as a precancerous disease is due to bile acids, which can contribute to carcinogenesis through various mechanisms. These mechanisms include the induction of intestinal metaplasia, modification of *H. pylori* colonization, and changes in the microbiota of the stomach [70, 71]. Timely diagnostics of reflux gastritis allows timely treatment, which can potentially be an effective approach to the prevention of gastric cancer.

Gastritis after successful eradication of *H. pylori* infection (post-eradication gastritis) and prevention of gastric cancer

In the Clinical Guidelines of RGA, eradication therapy for *H. pylori* in chronic gastritis is postulated as an etiotropic treatment to prevent the progression of atrophy, as a measure of primary prevention of gastric cancer and tertiary prevention for patients who have undergone endoscopic resection of early-stage gastric cancer [4, 5]. The preventive effect of *H. pylori* eradication is most pronounced in the absence of atrophy; patients with severe stages of atrophy, even after successful elimination of *H. pylori*, have an increased risk of developing gastric cancer [2, 4, 5, 37].

A consequence of the widespread eradication therapy for *H. pylori* infection is the appearance of a significant proportion of post-eradication gastritis in the structure of chronic gastritis [38]. When analyzing the results of histologic study of gastric biopsy specimens one year after eradication of the infection, restoration of the structure of the gastric mucosa with a complete reduction of inflammatory changes

was noted in 13.2 % of cases, partial regression of inflammatory changes — in 58.6 %, and preservation of the severity of inflammatory changes — in 28.2 % of cases [72, 73]. The persistence of mononuclear inflammatory infiltrate in the post-eradication period is a factor that determines the rate of cellular renewal of the gastric mucosa; a direct correlation has been shown between the apoptosis index, the epithelial cell proliferation index and the severity of mononuclear infiltration of the lamina propria of the gastric stomach mucosa [72, 73].

Thus, it cannot be ruled out that chronic inflammation even after eradication of *H. pylori* infection may contribute to the progression of precancerous changes in the gastric mucosa. The Clinical Guidelines of RGA for the Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis recommend therapy with bismuth tripotassium dicitrate or rebamipide for 4–8 weeks to enhance the protective properties of the gastric mucosa, which should be kept in mind even after successful eradication of *H. pylori* [4, 5].

The effectiveness of rebamipide in reducing histological inflammation has been demonstrated in patients with gastritis with persistent *H. pylori*, which proves the intrinsic anti-inflammatory effect of the drug. In the group of patients receiving rebamipide, a significant reduction in mononuclear infiltration in the antrum and body of the stomach, and neutrophil infiltration in the antrum was noted [74]. In patients with proven successful *H. pylori* eradication treated with rebamipide for 12 months and in the group without treatment, gastritis activity and atrophy scores improved in both cases without differences between them, which was explained by the result of *H. pylori* infection eradication. However, the severity of chronic inflammation of the gastric body was significantly reduced in the rebamipide group compared with the untreated group [75]. Evidence is accumulating of the positive effect of rebamipide on atrophy and intestinal metaplasia [17, 76, 77]. For example, in patients after endoscopic resection of the mucosa for dysplasia or early cancer, the degree of atrophy and the degree of intestinal metaplasia in the antral part of the stomach significantly decreased with rebamipide over 12 months [77]. These data allow us to recommend rebamipide treatment for chronic gastritis after eradication of *H. pylori* infection, including for the purpose of preventing gastric cancer.

Autoimmune gastritis

There are no data on the incidence of autoimmune gastritis in Russia. This makes the studies that show that autoimmune gastritis cannot be considered a rare disease even more important. Autoimmune gastritis based on the presence of antibodies to parietal cells in combination with low levels of pepsinogen I was detected in 26 % of patients with autoimmune thyroiditis and in 13 % of patients with autoimmune liver diseases [78]. In a retrospective analysis

of the morphological study of gastric biopsies over a five-year observation period, autoimmune gastritis accounted for 8.6 %, which, on the one hand, may be due to an increase in the incidence rate, and on the other hand, due to the “concentration” of patients with autoimmune gastritis in the specialized gastroenterology center for dynamic observation [38]. Autoimmune gastritis was often combined with reactive gastropathy in the antral section (35.3 %) and very rarely — with *H. pylori*-associated gastritis (3.3 %) [38]. Serological screening (a panel of determination of pepsinogen I, pepsinogen II, their ratio, gastrin-17 and antibodies to *H. pylori*) in asymptomatic adults followed by endoscopic examination with biopsy allowed us to estimate the adjusted prevalence of autoimmune gastritis as 2.6 % [79]. According to Z.M. Galeeva, 250 patients were included in the Regional Registry of patients with autoimmune gastritis (Kazan); with type I neuroendocrine tumors of the stomach detected in 4.3%.

Autoimmune gastritis is considered as precancerous disease in relation to gastric adenocarcinoma [80–82]. It is interesting to note that in the case-control study the presence of any autoimmune disease (33 autoimmune diseases were included, such as autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, autoimmune liver diseases, etc.) was associated with an increased risk of gastric cancer (OR = 1.10; 95 % CI: 1.01–1.20), but pernicious anemia was characterized by the highest risk (OR = 2.75; 95% CI: 2.19–3.44) [83]. However, in a seven-year follow-up of patients with autoimmune gastritis, in whom *H. pylori* infection was carefully excluded in the medical history and in during the study, no increased risk of gastric cancer was observed. It has been suggested that the increased risk of adenocarcinoma in autoimmune gastritis is associated with previous or current *H. pylori* infection [84].

Thus, autoimmune gastritis provides a number of directions for further research devoted to the assessment of epidemiology, clinical picture and prognosis [85]. The use of rebamipide in real clinical practice for autoimmune gastritis should be analyzed and become the subject of adequately designed studies.

Algorithm for diagnostics and treatment of chronic gastritis

The members of the Expert Panel proposed an algorithm for the diagnosis and treatment of *H. pylori*-associated, post-eradication non-*Helicobacter* gastritis (Fig).

Resolution of the Expert Panel

1. Diagnostics of gastritis should be aimed at establishing the etiology of this disease and the histological stage, which determines the prognosis, observation tactics and medication therapy.

2. The prevalence and pathogenesis of dyspeptic symptoms and other symptoms in various etiological variants of gastritis require further study, including the use of 24-hour pH-metry, and methods for studying the motility of the upper gastrointestinal tract.

3. For the treatment of dyspepsia and other symptoms in various etiological variants of gastritis and functional dyspepsia it is advisable to prescribe rebamipide as monotherapy and in combination with other drugs.

4. Eradication therapy for *H. pylori* allows for etiologic treatment of gastritis, stopping the progression of atrophy and intestinal metaplasia of the gastric mucosa and effective prevention of gastric cancer. Anti-*Helicobacter* therapy should be considered in each case of *H. pylori* infection.

5. Data obtained in international and domestic clinical studies allow us to recommend rebamipide for inclusion in *H. pylori* eradication therapy regimens.

6. Patients with severe atrophic gastritis (severe atrophy and/or intestinal metaplasia in the stomach body and in antrum — OLGA/OLGIM III/IV) remain at risk for developing gastric cancer even after successful eradication of *H. pylori* infection and are recommended to have high-quality endoscopic surveillance every 3 years.

7. Experimental and clinical data allow us to consider rebamipide as a promising drug for reducing inflammatory and atrophic changes in the gastric mucosa. The effectiveness of chemoprophylaxis of gastric cancer with rebamipide (including determining the duration of its administration) requires further study.

8. Autoimmune gastritis should not be considered a rare disease; the study of its epidemiology and prognosis is of significant clinical importance.

9. Further research into diagnostic methods, treatment and prognosis assessment for reflux gastritis is needed. The basic treatment for this form of gastritis is ursodeoxycholic acid.

10. The creation of data sets and registries of *H. pylori*-associated, post-eradication and non-*Helicobacter* gastritis both in Russia and different regions of the Russian Federation will allow us to establish the epidemiology, clarify the prognosis, observation tactics and treatment of gastritis.

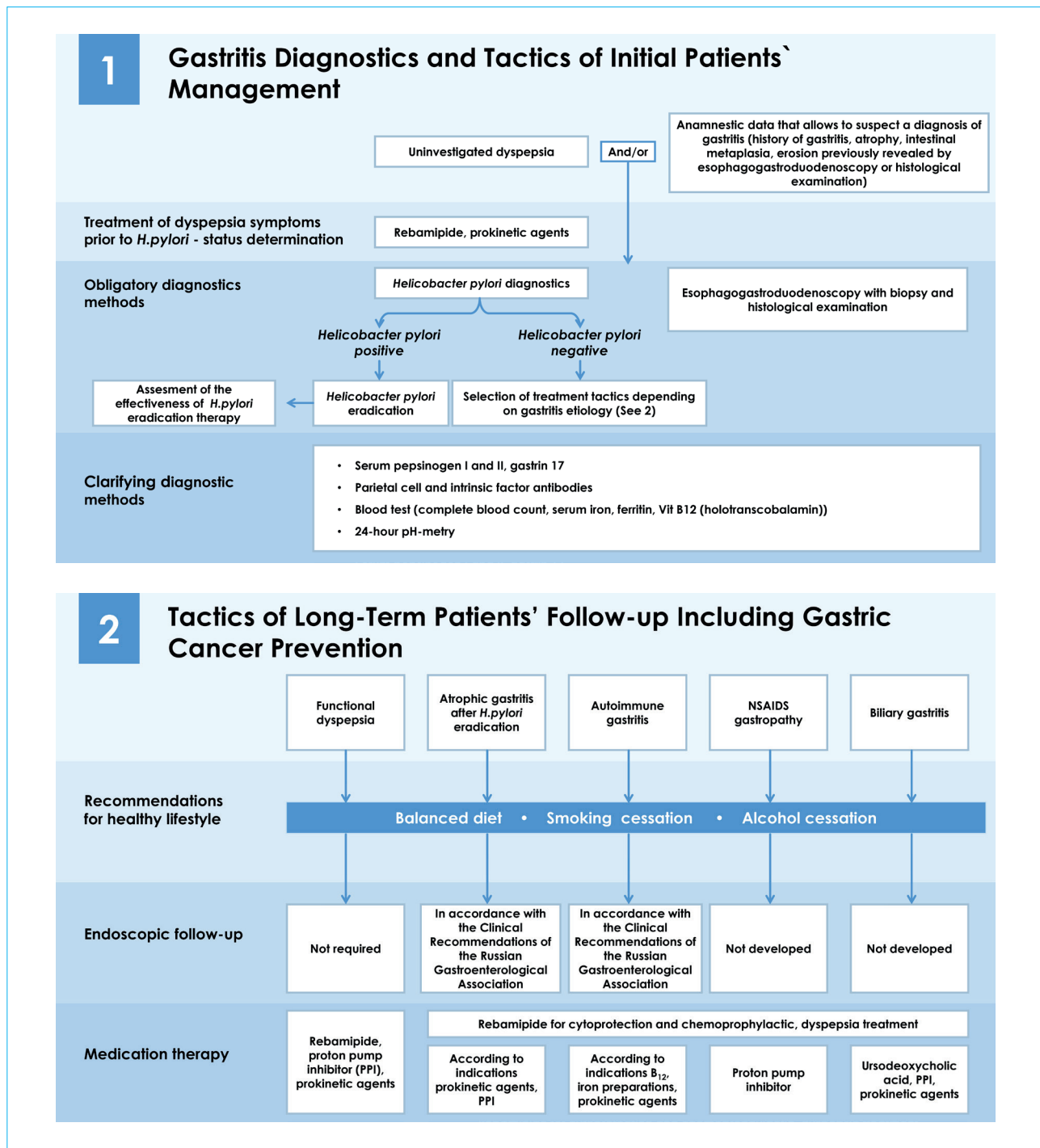


Figure. Algorithm of diagnostics and treatment of *H. pylori*-associated, post-eradication and non-*Helicobacter* gastritis

Рисунок. Алгоритм диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированного, постэрадикационного и негеликобактерного гастритов

References / Литература

1. Котова Е.Г., Кобыякова О.С., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Осков Ю.И., Поликарпов А.В. и др. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2021 году: статистические материалы. М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. [Kotova E.G., Kobayakova O.S., Aleksandrova G.A., Golubev N.A., Oskov Yu.I., Polikarpov A.V., et al. General morbidity rate of the adult population of Russia in 2021: Statistical materials. Moscow: Central Scientific-Research Institute of Health Organization and Informatization of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2022. (In Russ.)].
2. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
3. Bordin D., Morozov S., Plavnik R., Bakulina N., Voynovan I., Skibo I., et al. *Helicobacter pylori* infection prevalence in ambulatory settings in 2017–2019 in Russia: The data of real-world national multicenter trial. *Helicobacter*. 2022;27(5):e12924. DOI: 10.1111/hel.12924
4. Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация, Ассоциация «Эндоскопическое общество “РЭНДО”», Межрегиональная общественная организация «Научное сообщество по содействию клиническому изучению микробиома человека», Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Гастрит и дуоденит: Клинические рекомендации. М., 2024. [Russian Gastroenterological Association, Russian Endoscopic Society, Scientific Society for the Clinical Study of Human Microbiome, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Gastritis and duodenitis: Clinical recommendations. Moscow, 2024. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/708_2
5. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Федоров Е.Д., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L., Fedorov E.D., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., et al. Clinical recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):70–99. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99
6. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бордин Д.С. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bordin D.S., et al. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national Consensus. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2758. (In Russ.)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758
7. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н., Алексеенко С.А., Андреев Д.Н., Бакулина Н.В. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. *Терапевтический архив*. 2022;94(8):6–22. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., Alekseenko S.A., Andreev D.N., Bakulina N.V., et al. Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(8):940–56. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523
8. Aleman R.S., Moncada M., Aryana K.J. Leaky gut and the ingredients that help treat it: A review. *Molecules*. 2023;28(2):619. DOI: 10.3390/molecules28020619
9. Yuan D., Ma Z., Tuo B., Li T., Liu X. Physiological significance of ion transporters and channels in the stomach and pathophysiological relevance in gastric cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020;2020:2869138. DOI: 10.1155/2020/2869138
10. Suzuki T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: The role of tight junctions. *Anim Sci J*. 2020;91(1):e13357. DOI: 10.1111/asj.13357
11. Naz A., Obaid A., Awan F.M., Ikram A., Ahmad J., Ali A. Petri net-based model of *Helicobacter pylori* mediated disruption of tight junction proteins in stomach lining during gastric carcinoma. *Front Microbiol*. 2017;8:1682. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01682
12. Zhang Y., Zhang J., Xia Y., Sun J. Bacterial translocation and barrier dysfunction enhance colonic tumorigenesis. *Neoplasia*. 2023;35:100847. DOI: 10.1016/j.neo.2022.100847.
13. Khazaaleh S., Alomari M., Rashid M.U., Castaneda D., Castro F.J. Gastric intestinal metaplasia and gastric cancer prevention: Watchful waiting. *Cleve Clin J Med*. 2024;91(1):33–9. DOI: 10.3949/ccjm.91a.23015
14. Lu Y., Jing J., Sun L., Gong Y., Chen M., Wang Z., et al. Expression of claudin-11, -23 in different gastric tissues and its relationship with the risk and prognosis of gastric cancer. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174476. DOI: 10.1371/journal.pone.0174476
15. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Оковитый С.В., Лутаенко Е.А., Большаков А.О., Приходько В.А. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. Новые возможности терапии. *Терапевтический архив*. 2022;94(12):1431–7. [Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Okovityi S.V., Lutaenko E.A., Bolshakov A.O., Prikhodko V.A., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy: A review. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022;94(12):1431–7. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000
16. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С., Лапина С.В., Дичева Д.Т., Фоменко А.К. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S., Lyamina S.V., Dicheva D.T., Fomenko A.K., et al. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: A meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):333–8. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863
17. Seo G.H., Lee H. Chemopreventive effect of rebamipide against gastric cancer in patients who undergo endoscopic resection for early gastric neoplasms: A nationwide claims study. *Digestion*. 2019;100(4):221–8. DOI: 10.1159/000495288
18. Лапина Т.Л., Ивашкин В.Т. Ребамипид при хроническом гастрите: эрадикационная терапия *H. pylori* и восстановление барьерной функции слизистой оболочки желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(6):81–7. [Lapina T.L., Ivashkin V.T. Rebamipide during chronic gastritis: *H. pylori* eradication therapy and restoration of gastric mucosa barrier function. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(6):81–7. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-6-81-87
19. Jaafar M.H., Safi S.Z., Tan M.P., Rampal S., Mahadeva S. Efficacy of rebamipide in organic and functional dyspepsia: A systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2018;63(5):1250–60. DOI: 10.1007/s10620-017-4871-9
20. Бакулина Н.В., Оганезова И.А., Топалова Ю.Г., Бакулин И.Г. Гастрит и диспепсия: два имени одной проблемы? Отношение преобладающих симптомов к синдромальной характеристике пациента с заболеваниями верхних отделов ЖКТ: результаты опроса врачей-терапевтов. *Медицинский Совет*. 2021;(15):30–9. [Bakulina N.V., Oganeseva I.A., Topalova Y.G., Bakulin I.G. Gastritis and dyspepsia: 2 names of one problem? Relations

- between predominant symptom and syndromal characteristics of upper GI disorders: Results of a survey of physicians. *Medical Council*. 2021;(15):30–9. (In Russ.]. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-15-30-39
21. Ford A.C., Tsipotis E., Yuan Y., Leontiadis G.I., Moayyedi P. Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Updated systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2022;gutjnl-2021-326583. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-326583
 22. Talley N.J. Functional dyspepsia: New insights into pathogenesis and therapy. *Korean J Intern Med*. 2016;31(3):444–56. DOI: 10.3904/kjim.2016.091
 23. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Маев И.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке у пациентов с функциональной диспепсией: метаанализ. *Терапевтический архив*. 2020;92(12):53–8. [Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Maev I.V. Prevalence of small bowel bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: A meta-analysis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2020;92(12):53–8. (In Russ.]. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200433
 24. Jung S.W., Joo M.S., Choi H.C., Jang S.I., Woo Y.S., Kim J.B., et al. Epigastric symptoms of gallbladder dyskinesia mistaken for functional dyspepsia: Retrospective observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(16):e6702. DOI: 10.1097/MD.00000000000006702
 25. Lake A., Rao S.S.C., Larion S., Spartz H., Kavuri S. Bile reflux gastropathy and functional dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(3):400–7. DOI: 10.5056/jnm20102
 26. Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Андреев Н.Г. Роль желчных кислот в патогенезе функциональной диспепсии: незаполненная терапевтическая ниша. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):46–50. [Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N., Andreev N.G. The role of bile acids in the pathogenesis of functional dyspepsia: An unfiled therapeutic niche. *Consilium Medicum*. 2020;22(8):46–50. (In Russ.]. DOI: 10.26442/20751753.2020.8.200400
 27. Igarashi M., Nakae H., Matsuoka T., Takahashi S., Hisada T., Tomita J., et al. Alteration in the gastric microbiota and its restoration by probiotics in patients with functional dyspepsia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000144. DOI: 10.1136/bmjgast-2017-000144
 28. Kim B.T., Kim K.M., Kim K.N. The effect of ursodeoxycholic acid on small intestinal bacterial overgrowth in patients with functional dyspepsia: A pilot randomized controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(5):1410. DOI: 10.3390/nu12051410
 29. Mao Q., Lin B., Zhang W., Zhang Y., Zhang Y., Cao Q., et al. Understanding the role of ursodeoxycholic acid and gut microbiome in non-alcoholic fatty liver disease: Current evidence and perspectives. *Front Pharmacol*. 2024;15:1371574. DOI: 10.3389/fphar.2024.1371574
 30. Цанкова Л.А., Полякова В.В., Бодунова Н.А., Баратова И.В., Войнован И.Н., Дехич Н.Н. и др. Возможности молекулярно-генетического метода выявления резистентности к кларитромицину и левофлоксацину у *Helicobacter pylori*. *Эффективная фармакотерапия*. 2022;18(42):16–21. [Tsankova L.A., Polyakova V.V., Bodunova N.A., Baratova I.V., Voynovan I.N., Dekhich N.N., et al. Possibilities of the molecular genetic method for detecting resistance to clarithromycin and levofloxacin in *Helicobacter pylori*. *Effective Pharmacotherapy*. 2022;18(42):16–21. (In Russ.]. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-42-16-21
 31. Nyssen O.P., Vaira D., Tepes B., Kupcinskis L., Bordin D., Pérez-Aisa Á., et al. Room for improvement in the treatment of *Helicobacter pylori* infection: Lessons from the European Registry on *H. pylori* management (Hp-EuReg). *J Clin Gastroenterol*. 2022;56(2):e98–108. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001482
 32. McNicholl A.G., Bordin D.S., Lucendo A., Fadeenko G., Fernandez M.C., Voynovan I., et al. Combination of bismuth and standard triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* infection in more than 90 % of patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(1):89–98. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.03.048
 33. Nishizawa T., Nishizawa Y., Yahagi N., Kanai T., Takahashi M., Suzuki H. Effect of supplementation with rebamipide for *Helicobacter pylori* eradication therapy: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(Suppl 4):20–4. DOI: 10.1111/jgh.12769
 34. Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. Efficiency of the inclusion of rebamipide in the eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection: Meta-analysis of randomized controlled studies. *J Clin Med*. 2019;8(9):1498. DOI: 10.3390/jcm8091498
 35. Bordin D.S., Abdulkhakov S.R., Andreev D.N., Voynovan I.N., Bakulin I.G., Bakulina N.V., et al. Effectiveness of rebamipide-containing first-line empirical eradication therapy in Russia: Results from the European Registry on *Helicobacter pylori* management (Hp-EuReg). *Microb Health Dis*. 2024; In press.
 36. Ruge M., Correa P., Dixon M.F., Fiocca R., Hattori T., Lechago J., et al. Gastric mucosal atrophy: Interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16(7):1249–59. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2002.01301.x
 37. Ruge M., Genta R.M., Malfertheiner P., Dinis-Ribeiro M., El-Serag H., Graham D.Y., et al.; RE.GA.IN; RE GA IN. RE.GA.IN.: The Real-world Gastritis Initiative – updating the updates. *Gut*. 2024;73(3):407–41. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331164
 38. Тертышный А.С., Лапина Т.Л., Нагорная Д.П., Пачуашвили Н.В., Кирюхин А.П., Федоренко А.А. и др. Спектр хронических гастритов по результатам морфологического исследования гастробиоптатов. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):45–56. [Tertychnyy A.S., Lapina T.L., Nagornaya D.P., Pachushvili N.V., Kiryukhin A.P., Fedorenko A.A., et al. Spectrum of chronic gastritis based on morphological examination of gastric biopsies. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):45–56. (In Russ.]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-45-56
 39. Бордин Д.С., Кузнецова Е.С., Стаувер Е.Е., Никольская К.А., Чеботарева М.В., Войнован И.Н. и др. Эпидемиология инфекции *Helicobacter pylori* в Российской Федерации с 1990 по 2023 г.: систематический обзор. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(5):260–7. [Bordin D.S., Kuznetsova E.S., Stauver E.E., Nikol'skaya K.A., Chebotareva M.V., Voynovan I.N., et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Russian Federation from 1990 to 2023: A systematic review. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(5):260–7. (In Russ.]. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-5-3
 40. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al.; Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
 41. Haruma K., Kato M., Inoue K., Murakami K., Kamada T. Kyoto classification of Gastritis. 1st ed. *Tokyo Japan: Nihon Medical Center*, 2017.
 42. Toyoshima O., Nishizawa T., Yoshida S., Sakaguchi Y., Nakai Y., Watanabe H., et al. Endoscopy-based Kyoto classification score of gastritis related to pathological topography of neutrophil activity. *World J Gastroenterol*. 2020;26(34):5146–55. DOI: 10.3748/wjg.v26.i34.5146
 43. Tahara T., Shibata T., Nakamura M., Yoshioka D., Okubo M., Arisawa T., et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2009;70(2):246–53. DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.046
 44. Yagi K., Nakamura A., Sekine A. Characteristic endoscopic and magnified endoscopic findings in the normal stomach without *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(1):39–45. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2002.02665.x

45. Bordin D.S., Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoi S.I., Lanas A. Drug-associated gastropathy: Diagnostic criteria. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(13):2220. DOI: 10.3390/diagnostics13132220
46. Nel W. Gastritis and gastropathy: More than meets the eye. *Continuing Medical Education*. 2013;31(2):37–40.
47. Ливзан М.А., Гаус О.В., Мозговой С.И., Телятников Л.И. Билиарный гастрит: современные подходы к диагностике и терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6(5):244–51. [Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoi S.I., Telyatnikova L.I. Biliary gastritis: Modern methods of diagnosis and therapy. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(5):244–51. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-5-244-251
48. Meshkinpour H., Orlando R.A., Arguello J.F., DeMico M.P. Significance of endoscopically visible blood vessels as an index of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol*. 1979;71(4):376–9.
49. Kato M., Uedo N., Toth E., Shichijo S., Maekawa A., Kanosaka T., et al. Differences in image-enhanced endoscopic findings between *Helicobacter pylori*-associated and autoimmune gastritis. *Endosc Int Open*. 2021;9(1):E22–30. DOI: 10.1055/a-1287-9767
50. Драккина О.М., Кашин С.В., Куваев Р.О., Кайбышева В.О., Крайнова Е.А., Шенель Р.Н. и др. Современный алгоритм диагностики и ведения пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией желудка. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):7–10. [Drapkina O.M., Kashin S.V., Kuvayev R.O., Kaibysheva V.O., Krainova E.A., Shenel R.N., et al. Modern algorithm of diagnostics and management of patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia of the stomach. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):7–10. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed2023260117
51. 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
52. 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
53. Kuvayev R., Kashin S., Krainova 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. DOI: 10.1111/den.14291
54. Кирюхин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В., Федоренко А.А., Нагорная Д.П., Маренич Н.С. и др. Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):58–69. [Kiryukhin A.P., Tertychny A.S., Pavlov P.V., Fedorenko A.A., Nagornaya D.P., Marenich N.S., et al. Autoimmune gastritis: Focus on endoscopic and morphological characteristics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):58–69. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69
55. Kishino M., Nonaka K. Endoscopic features of autoimmune gastritis: Focus on typical images and early images. *J Clin Med*. 2022;11(12):3523. DOI: 10.3390/jcm11123523
56. Kaminishi M., Yamaguchi H., Nomura S., Oohara T., Sakai S., Fukutomi H., et al. Endoscopic classification of chronic gastritis based on a pilot study by the research society for gastritis. *Dig Endosc*. 2002;14(4):138–51. DOI: 10.1046/j.1443-1661.2002.00199.x
57. Nagata N., Shimbo T., Akiyama J., Nakashima R., Kim H.H., Yoshida T., et al. Predictability of gastric intestinal metaplasia by mottled patchy erythema seen on endoscopy. *Gastroenterology Res*. 2011;4(5):203–9. DOI: 10.4021/gr357w
58. Uedo N., Ishihara R., Iishi H., Yamamoto S., Yamamoto S., Yamada T., et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: Narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*. 2006;38(8):819–24. DOI: 10.1055/s-2006-944632
59. Yao K., Iwashita A., Nambu M., Tanabe H., Naga-hama T., Maki S., et al. Nature of white opaque substance in gastric epithelial neoplasia as visualized by magnifying endoscopy with narrow-band imaging. *Dig Endosc*. 2012;24(6):419–25. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2012.01314.x
60. McCabe M.E. 4th, 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
61. Livzan M.A., Mozgovoi S.I., Gaus O.V., Bordin D.S., Kononov A.V. Diagnostic principles for chronic gastritis associated with duodenogastric reflux. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):186. DOI: 10.3390/diagnostics13020186
62. Desipio J., Friedenberg F.K., Korimilli A., Richter J.E., Parkman H.P., Fisher R.S. High-resolution solid-state manometry of the antropyloroduodenal region. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(3):188–95. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00866.x
63. Indireshkumar K., Brasseur J.G., Faas H., Hebbard G.S., Kunz P., Dent J., et al. Relative contributions of “pressure pump” and “peristaltic pump” to gastric emptying. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2000;278(4):G604–16. DOI: 10.1152/ajpgi.2000.278.4.G604
64. Camilleri M., Bharucha A.E., di Lorenzo C., Hasler W.L., Prather C.M., Rao S.S., et al. American Neurogastroenterology and Motility Society consensus statement on intraluminal measurement of gastrointestinal and colonic motility in clinical practice. *Neurogastroenterol Motil*. 2008;20(12):1269–82. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2008.01230.x
65. Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В., Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Феоктистова К.В. Билиарный рефлюкс-гастрит: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):404–9. [Sheptulin A.A., Storonova O.A., Pavlov P.V., Tertychny A.S., Protsenko D.D., Feoktistova K.V. Biliary reflux gastritis: Features of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;101(7–8):404–9. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-404-409
66. Vere C.C., Cazacu S., Comănescu V., Mogoantă L., Rogoveanu I., Ciurea T. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis. *Rom J Morphol*. 2005;46(4):269–74.
67. Лемешко З.А., Османова З.М. Ультразвуковая диагностика заболеваний желудка: руководство. 2-е изд., испр. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. [Lemeshko Z.A., Osmanova Z.M. Ultrasound diagnostics of gastric diseases: A guide. 2nd edition, revised and corrected. Moscow: GEOTAR-Media, 2021. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/9704-5944-7-USD-2021-1-88
68. Трухманов А.С., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Клиническое значение 24-часовой рН-метрии в диагностике и оценке эффективности лекарственных препаратов у больных с заболеваниями пищевода и желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(6):55–68. [Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Clinical impact of 24-hour pH-metry in esophageal and stomach diseases diagnostics and pharmacological drugs efficacy testing. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(6):55–68. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-6-55-68
69. Сторонова О.А., Трухманов А.С. Практическому врачу о продолжительной интрагастральной рН-метрии. Пособие для врачей. 2-е изд.; под ред. В.Т. Ивашкина. М., 2015. [Storonova O.A., Trukhmanov A.S. A Manual for the practicing physician: About prolonged intragastric pH-metry. 2nd edition, ed. By V.T. Ivashkin. Moscow, 2015. (In Russ.)].
70. He Q., Liu L., Wei J., Jiang J., Rong Z., Chen X., et al. Roles and action mechanisms of bile acid-induced gas-

- tric intestinal metaplasia: A review. *Cell Death Discov.* 2022;8(1):158. DOI: 10.1038/s41420-022-00962-1
71. Lei X., Cui Z.Y., Huang X.J. Exploration of gastric carcinogenesis from the relationship between bile acids and intestinal metaplasia and intragastric microorganisms (*H. pylori* and non-*H. pylori*). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(18):16947–56. DOI: 10.1007/s00432-023-05407-5
 72. Ливзан М.А., Мозговой С.И., Кононов А.В. Гастрит после эрадикации *Helicobacter pylori* – простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач.* 2011;7:14–31. [Livzan M.A., Mozgovoу S.I., Kononov A.V. Gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* – simple traces or serious consequences? *Lechashchii Vrach.* 2011;7:14–31. (In Russ.).]
 73. Кононов А.В., Мозговой С.И., Ливзан М.А., Предвечная И.К., Новикова Л.Д. Морфология поверхностного и атрофического гастрита при эрадикации *Helicobacter pylori*. *Архив патологии.* 2005;67(3):17–21. [Kononov A.V., Mozgovoу S.I., Livzan M.A., Predvechnaya I.K., Novikova L.D. Morphology of surface and atrophic gastritis in eradication of *Helicobacter pylori* (HP)]. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2005;67(3):17–21. (In Russ.).]
 74. Haruma K., Ito M., Kido S., Manabe N., Kitadai Y., Sumii M., et al. Long-term rebamipide therapy improves *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci.* 2002;47(4):862–7. DOI: 10.1023/a:1014716822702
 75. Kamada T., Sato M., Tokutomi T., Watanabe T., Murao T., Matsumoto H., et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after *Helicobacter pylori* eradication: A multicenter study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:865146. DOI: 10.1155/2015/865146
 76. Han X., Jiang K., Wang B., Zhou L., Chen X., Li S. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: A randomized controlled study. *Clin Drug Investig.* 2015;35(10):665–73. DOI: 10.1007/s40261-015-0329-z
 77. Lee J.S., Jeon S.W., Lee H.S., Kwon Y.H., Nam S.Y., Bae H.I., et al. Rebamipide for the improvement of gastric atrophy and intestinal metaplasia: A prospective, randomized, pilot study. *Dig Dis Sci.* 2022;67(6):2395–402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7
 78. Лосик Е.А. Клинико-морфологическая характеристика аутоиммунного гастрита: дисс. ... канд. мед. наук. М., 2018. [Losik E.A. Clinical and morphological characteristics of autoimmune gastritis: *Thesis of Cand. Sci. (Med.)*. Moscow, 2018. (In Russ.).]
 79. Bakulina N., Tikhonov S., Malkov V., Vorobyev S., Belyakov I., Peshkova N., et al. Non-invasive screening of autoimmune atrophic gastritis in asymptomatic subjects by serological biomarker test (GastroPanel®). *Anticancer Res.* 2022;42(3):1517–26. DOI: 10.21873/anticancer.15624
 80. Тертычный А.С., Пачуашвили Н.В., Назорная 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. [Tertychnyy 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
 81. 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
 82. Chen C., Yang Y., Li P., Hu H. Incidence of gastric neoplasms arising from autoimmune metaplastic atrophic gastritis: A systematic review and case reports. *J Clin Med.* 2023;12(3):1062. DOI: 10.3390/jcm12031062
 83. Murphy J.D., Gadalla S.M., Anderson L.A., Rabkin C.S., Cardwell C.R., Song M., et al. Autoimmune conditions and gastric cancer risk in a population-based study in the United Kingdom. *Br J Cancer.* 2024;131(1):138–48. DOI: 10.1038/s41416-024-02714-7
 84. 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
 85. Livzan M.A., Gaus O.V., Mozgovoу S.I., Bordin D.S. Chronic autoimmune gastritis: Modern diagnostic principles. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(11):2113. DOI: 10.3390/diagnostics11112113

Information about the authors

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>

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

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 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. Трубешкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

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

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>

Yury A. Kucheryavyy — Cand. Sci. (Med.), Head of Gastroenterology Department, Ilyinskaya Hospital; Scientific Advisor, Eventum Medical Consulting Agency's DiaGastro Education Programme for Physicians in Gastroenterology and Related Specialties.

Contact information: proped@mail.ru;
143421, Krasnogorsk, Glukhovo village, Rublevskoe Predmestye str., 2, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Sayar R. Abdulkhakov — Cand. Sci. (Med), Head of the Department of Internal Diseases, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University; Associate Professor of the Department of Outpatient Therapy and General Medical Practice, Kazan State Medical University.

Contact information: sayarabdul@yandex.ru;
420012, Kazan, Kremlevskaya str., 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Olga P. Alekseeva — Dr. Sci. (Med.); Professor of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice named after V.G. Vogralik, Privolzhsky Research Medical University; Chief Gastroenterologist of the Volga Federal District.

Contact information: al_op@mail.ru;
603005, Nizhny Novgorod, Minina i Pozharskogo sq, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Sergei A. Alekseenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Far-Eastern State Medical University; Chief Gastroenterologist of the Far-Eastern Federal District.

Contact information: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Dmitry N. Andreev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.

Contact information: dna-mit8@mail.ru;
127473, Moscow, Delegatskaya str., 20, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4007-7112>

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.

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>

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий гастроэнтерологическим отделением, АО «Ильинская больница»; научный руководитель образовательного проекта DiaGastro для врачей по вопросам гастроэнтерологии и смежных дисциплин агентства «Eventum Medical Consulting».

Контактная информация: proped@mail.ru;
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, 2, корп. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7760-2091>

Абдулхаков Сайяр Рустамович — кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней Института фундаментальной медицины и биологии, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sayarabdul@yandex.ru;
420012, г. Казань, ул. Кремлевская, 18.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9542-3580>

Алексеева Ольга Поликарповна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и общеврачебной практики им. В.Г. Вогралика, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Приволжского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: al_op@mail.ru;
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1475-6584>

Алексеенко Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Главный внештатный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: sa.alekseenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1724-9980>

Андреев Дмитрий Николаевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

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.

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: igbakulin@yandex.ru;
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Natalia V. Bakulina — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutic of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine; Head of the Department of Pancreatic, Biliary and Upper Digestive Tract Disorders, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.

Contact information: dbordin@mail.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, build. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Zarina M. Galeeva — Cand. Sci. (Med., Associate Professor of the Department of Therapy, Geriatrics and Family Medicine, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.

Contact information: zarina26@bk.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7241-3352>

Natalia N. Dekhnich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy, Vice-Rector for Continuing Professional Education and Development of Regional Healthcare, Smolensk State Medical University.

Contact information: n.dekhnich@mail.ru;
214019, Smolensk, Krupskoy str., 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery N 3 of the Faculty of Advanced Training and Postgraduate Studies, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2.

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofanina Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Roman O. Kuvayev — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Gastroenterologist, Clinical Oncological Hospital; Associate Professor of the Department of Gastroenterology, Faculty of Postgraduate Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University.

Contact information: kuvayev_roman@mail.ru;
117997, Moscow, Ostrovityanova str., 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

охранения Российской Федерации.

Контактная информация: igbakulin@yandex.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6151-2021>

Бакулина Наталья Валерьевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармациии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: natalya.bakulina@szgmu.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4075-4096>

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

Контактная информация: dbordin@mail.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2815-3992>

Галеева Зарина Мунировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гериатрии и семейной медицины, Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: zarina26@bk.ru;
420012, г. Казань, ул. Бултерова, 36.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7241-3352>

Дехнич Наталья Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии; проректор по дополнительному профессиональному образованию и развитию регионального здравоохранения, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: n.dekhnich@mail.ru;
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6144-3919>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Кувяев Роман Олегович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист, врач-гастроэнтеролог, ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница»; доцент кафедры гастроэнтерологии факультета последипломного образования, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kuvayev_roman@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

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

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

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

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

Sergey S. Pirogov — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute — the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Contact information: pirogov@mail.ru;
125284, Moscow, Vtoroy Botkinsky lane, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Vladimir I. Simanenko — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Nephrology, General and Clinical Pharmacology with a course in Pharmacy, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.

Contact information: visimanenkov@mail.ru;
191015, St. Petersburg, Kirochnaya str., 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Olga A. Storonova — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

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>

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastro-enterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

Ливзан Мария Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии, ректор, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: mlivzan@yandex.ru; 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.

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

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

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

Пировов Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, заведующий отделом эндоскопии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: pirogov@mail.ru;
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8101-2155>

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней, нефрологии, общей и клинической фармакологии с курсом фармации, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: visimanenkov@mail.ru;
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1956-0070>

Сторонова Ольга Андреевна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики 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: storonova_o_a@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Тертычный Александр Семенович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией электронной микроскопии и иммуногистохимии, Институт 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>

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Контактная информация: trukhmanov_a_s@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3362-2968>

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

Успенский Юрий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

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

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

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Federal Research Center “Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences”, a Separate Subdivision of the Research Institute of Medical Problems of the North; Chief Gastroenterologist of the Siberian Federal District. Contact information: gastro@impn.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3g. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий Клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук»», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера; Главный внештатный гастроэнтеролог Сибирского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: gastro@impn.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Submitted: 29.03.2024 Accepted: 15.06.2024 Published: 30.06.2024
Поступила: 29.03.2024 Принята: 15.06.2024 Опубликовано: 30.06.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>
УДК 612.367-008.14



Патогенез нарушений моторной функции толстой кишки при функциональном запоре

М.М. Галагудза^{1,2}, Ю.П. Успенский^{2,3*}, Ю.А. Фоминых^{2,3}, Д.Ю. Бутко³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Цель обзора: представить современные данные о ведущих звеньях патогенеза функционального запора.

Основные положения. Запор встречается у 15 % взрослого населения в мире и приводит к значимому снижению качества жизни, а в сочетании с некоторыми другими симптомами может свидетельствовать о наличии органической патологии желудочно-кишечного тракта. Патогенетической основой функционального запора (ФЗ) с медленным кишечным транзитом является снижение моторной функции толстой кишки, которое подтверждается результатами манометрии высокого разрешения. ФЗ характеризуется нарушениями таких моторных паттернов толстой кишки, как низко- и высокоамплитудные пропульсивные сокращения, сегментарные непропульсивные сокращения и общее повышение давления. Основные механизмы ФЗ, связанные с нейрогенной дисрегуляцией, включают нарушение функции серого и белого вещества головного мозга, а также повышение тонуса симпатической нервной системы при сопутствующем уменьшении влияний холинергических нервов, иннервирующих толстую кишку. Значимая роль в развитии ФЗ принадлежит уменьшению пула интерстициальных клеток, играющих роль кишечного водителя ритма, вследствие нарушения процесса их самообновления. Сопутствующие ФЗ изменения в энтеральной нервной системе включают относительное превышение вклада тормозных влияний и уменьшение активности холинергических и серотонинергических нейронов, стимулирующих кишечную моторику. Определенное значение в возникновении сниженной моторной функции толстой кишки может иметь дисбаланс выработки кишечных гормонов, синтезируемых энтероэндокринными клетками, а именно, дефицит стимуляторов моторики, к которым относятся мотилин, гастрин, грелин и холецистокинин, а также относительный избыток гормонов, подавляющих моторику (соматостатин и вазоактивный интестинальный полипептид). Изменения состава кишечной микрофлоры также могут способствовать возникновению ФЗ, что связано с нарушением профиля метаболитов, продуцируемых кишечными бактериями.

Заключение. ФЗ представляет собой классическое мультифакториальное заболевание, в этиологии которого неблагоприятные влияния генотипа сочетаются с множественными приобретенными факторами риска. Более полное понимание молекулярных механизмов развития ФЗ может послужить основой для появления новых эффективных методов лечения этого распространенного заболевания.

Ключевые слова: моторная функция толстой кишки, функциональный запор, запор с медленным транзитом, высокоамплитудные пропульсивные сокращения, кишечные гормоны, энтеральная нервная система, кишечная микрофлора

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов; работа выполнена в рамках государственного задания № 122041400266-8 «Роль железа в прогрессии и метастазировании экспериментальных опухолей».

Для цитирования: Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Бутко Д.Ю. Патогенез нарушений моторной функции толстой кишки при функциональном запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):24–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>

Pathogenesis of Disorders of the Motor Function of the Large Intestine in Functional Constipation

Michael M. Galagudza^{1,2}, Yuri P. Uspenskiy^{2,3*}, Yulia A. Fominykh^{2,3}, Dmitry Yu. Butko³

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

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

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Aim: to analyze the scientific literature on the role of various factors in the mechanisms of development of functional constipation and to summarize the current data on its leading pathogenetic mechanisms.

Key points. Constipation occurs in 15 % of the adult population in the world and leads to a significant decrease in the quality of life, and in combination with some other symptoms may indicate the presence of an organic pathology of the gastrointestinal tract. The pathogenetic basis of functional constipation (FC) with slow intestinal transit is a decrease in colonic motor function, which is confirmed by the results of high-resolution manometry. FC is characterized by disturbances in such motor patterns of the colon as low and high amplitude propagating contractions, segmental non-propagating contractions, and general increases in pressure. The main FC mechanisms associated with neurogenic dysregulation include impaired function of the gray and white matter of the brain, as well as an increase in the tone of the sympathetic nervous system with a concomitant decrease in the influence of cholinergic nerves innervating the large intestine. A key role in the FC development belongs to a decrease in the pool of interstitial cells, which play the role of an intestinal pacemaker, due to slowing of their self-renewal. FC-associated changes in the enteric nervous system include a relative excess of the contribution of inhibitory influences and a decrease in the activity of cholinergic and serotonergic neurons that stimulate intestinal motility. A certain role in the occurrence of reduced motor function of the colon may have an imbalance in the production of intestinal hormones synthesized by enteroendocrine cells, namely, a deficiency of motility stimulants, which include motilin, gastrin, ghrelin and cholecystokinin, as well as a relative excess of hormones that suppress motility (somatostatin and vasoactive intestinal polypeptide). Changes in the composition of the intestinal microbiota can also contribute to the FC occurrence, which is associated with a dysfunction of the metabolite profile produced by intestinal bacteria.

Conclusions. Functional constipation is a classic multifactorial disease, in the etiology of which the adverse effects of the genotype are combined with multiple acquired risk factors. A more complete understanding of the molecular mechanisms of the FC development can serve as the basis for the emergence of new effective treatments for this common pathology.

Keywords: colonic motor function, functional constipation, slow transit constipation, high amplitude propagating contractions, intestinal hormones, enteric nervous system, intestinal microbiota

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest; the work was carried out within the framework of State Assignment No. 122041400266-8 "The role of iron in the progression and metastasis of experimental tumors".

For citation: Galagudza M.M., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Butko D.Yu. Pathogenesis of Disorders of the Motor Function of the Large Intestine in Functional Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):24–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>

Введение

Распространенность запора среди взрослого населения в большинстве стран мира оценивается в 15 % [1], но у лиц старше 60 лет отмечено ее увеличение до 33 % [2]. При этом запор не может считаться проявлением нормального старения организма [3]. Согласно данным эпидемиологических исследований, запор находится на пятом месте по распространенности среди всех симптомов дисфункции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4]. Запоры приводят к ощутимым экономическим убыткам. Только в США в год около 800 млн долларов затрачивается на приобретение слабительных лекарственных средств [5]. Значительно бóльшая сумма уходит на проведение сложных диагностических исследований, госпитализацию пациентов и их хирургическое лечение. Классификация запора по его этиологии включает два варианта: первичный и вторичный. Наиболее часто встречается первичный или функциональный запор (ФЗ), при котором не удается обнаружить какое-либо органическое заболевание ЖКТ или других систем, могущее приводить к запору [6]. Традиционно все случаи ФЗ подразделяют на три группы: запор с нормальным кишечным транзитом, с замедленным транзитом и дисфункцию тазового дна [1]. Классификация ФЗ по времени кишечного транзита в целом очень условна,

поскольку не менее 40 % пациентов с нормальным транзитом на самом деле имеют нарушения моторной функции кишки [7]. С другой стороны, у некоторых пациентов с замедленным транзитом имеется нормальная моторика толстой кишки натошак и нормальный ответ на прием пищи и бисакодил. Тем не менее, согласно классическим представлениям, при запоре с замедленным транзитом в роли главного звена патогенеза выступает снижение моторной функции толстой кишки [8]. Определенное, хотя и второстепенное, значение может иметь снижение секреторной функции, которое проявляется уменьшением продукции слизи бокаловидными клетками и слизистыми железами, а также снижением секреции колоноцитами анионов и воды [9]. Как в физиологических, так и в патологических условиях на моторику кишки влияет множество различных внутренних и внешних факторов. К ним относятся нейрогенные влияния, во многом связанные с функцией центральной нервной системы, а также опосредованные стимулирующим действием парасимпатической нервной системы и ингибирующим влиянием симпатической нервной системы [10]. Очень важное значение имеет энтеральная нервная система (ЭНС), представляющая собой совокупность нейронов и глиальных клеток, клеточные тела которых располагаются непосредственно в самой стенке кишки. Тем не менее следует отметить, что полностью денервированная

кишка сохраняет моторную активность за счет миогенного ответа [11]. На моторику оказывают стимулирующее действие желчные кислоты, а также многие кишечные и внекишечные гормоны [9]. Не менее важное значение в регуляции моторной функции толстой кишки имеют метаболиты кишечной микробиоты, взаимоотношения которой с макроорганизмом рассматриваются в контексте концепции оси «микробиота — кишечник — головной мозг» [12]. Нарушения моторики могут быть связаны с изменением состава пищи в виде относительного дефицита в ней неперевариваемых волокон и с применением различных лекарственных средств. В данном обзоре проведен анализ научной литературы, посвященной роли различных факторов в механизмах развития ФЗ.

Паттерны моторной активности толстой кишки и их нарушение при ФЗ

Большую роль для гармонизации общих представлений о типах моторной активности толстой кишки сыграл первый трансляционный Консенсус по терминологии и определениям в области моторной функции толстой кишки [13], согласно которому в настоящее время у человека выделяют семь моторных паттернов толстой кишки (табл.). Целесообразно обозначить четыре моторных паттерна, которые, согласно данным клинических исследований, характеризуются значимыми изменениями при ФЗ. К ним относятся: 1) одномоментные повышения давления [14]; 2) сегментарные непропульсивные сокращения, которые при ФЗ не усиливаются после приема пищи [15]; 3) низкоамплитудные пропульсивные сокращения (НАПС), снижение интенсивности или частоты которых показано в некоторых исследованиях [16]; 4) высокоамплитудные пропульсивные сокращения (ВАПС), снижение интенсивности/частоты которых при ФЗ показано в подавляющем большинстве работ [8, 17].

ВАПС возникают спонтанно либо под влиянием растяжения кишки и химических агентов в слепой кишке и распространяются до нисходящей ободочной, сигмовидной и прямой кишки (приблизительно в 5 % случаев). Они сопровождаются транзитом кишечного содержимого на значительное расстояние, ассоциированы с расслаблением внутреннего анального сфинктера и предшествуют дефекации [18]. Оценка частоты и амплитуды ВАПС посредством манометрии высокого разрешения может применяться для диагностики различных нарушений моторной функции толстой кишки, поскольку есть, например, данные об увеличении частоты ВАПС при синдроме раздраженного кишечника с диареей [19].

В последних работах с использованием манометрии высокого разрешения делаются попытки дополнительно классифицировать запор с замедленным транзитом на подтипы, используя такие критерии, как наличие спонтанных и индуцированных

неостигмином ВАПС, наличие НАПС, а также сохранного ответа моторики на пробуждение и прием пищи [20]. Авторы выделили четыре подтипа запора с замедленным транзитом, причем наиболее частый третий подтип характеризовался отсутствием ВАПС, сохранением НАПС и снижением прироста моторной активности на пробуждение и прием пищи. Наиболее редкий и тяжелый вариант запора с замедленным транзитом, имеющий место в 5 % случаев, развивается при полном отсутствии ВАПС и НАПС, в т.ч. в ответ на пробуждение и прием пищи.

Для оценки моторной функции толстой кишки у человека в клинической и исследовательской практике в настоящее время применяются три группы методов:

1. Методы оценки моторной функции толстой кишки по времени кишечного транзита включают: сцинтиграфическую оценку времени кишечного транзита, при которой оценка транзита производится по динамике яркости меченых радиоактивным индием частиц угля, погруженных в полимерную капсулу [21]; использование динамического наблюдения за пассажем перорально введенных рентгеноконтрастных меток [22]; применение телеметрической капсулы SmartPill, в которой содержатся автономные датчики давления, температуры и pH [23]. Прохождение капсулы по ЖКТ позволяет в режиме реального времени либо ретроспективно оценивать не только время кишечного транзита, но и элементы моторной и секреторной функции.

2. Методы оценки моторной функции толстой кишки по внутрипросветному давлению являются наиболее распространенными и информативными и включают манометрию высокого разрешения и применение баростата. Методика манометрии в толстой кишке в последние годы претерпела значительные технические усовершенствования благодаря более тесному расположению фиброоптических датчиков давления на катетере (расстояние между соседними датчиками составляет 10 мм) [17]. Современная манометрия высокого разрешения позволяет оценивать целый ряд характеристик распространяющейся волны сокращения толстой кишки, включая амплитуду, скорость, направление и зону распространения от точки возникновения до точки затухания. К манометрии примыкает методика баростата, представляющего собой полый полиэтиленовый баллон, в котором поддерживается постоянное давление и варьруется объем жидкости или воздуха в зависимости от выраженности сократительной активности кишки [24]. В отличие от манометрии, баростат позволяет измерять зависимость «объем-давление», а также регистрировать базальный тонус кишки и расслабление стенки, но при этом не дает возможности оценивать пространственный характер распространения волны сокращения [25].

3. Визуализирующие методы оценки моторной функции толстой кишки, среди которых до последнего времени доминировала МРТ-визуализация.

Таблица. Паттерны моторной активности толстой кишки и их нарушения при функциональном запоре
Table. Patterns of motor activity of the large intestine and their disturbances in functional constipation

Моторный паттерн <i>Motor pattern</i>	Определение <i>Definition</i>	Частота <i>Frequency</i>	Модуляция <i>Modulation</i>	Изменение при запоре <i>Change with constipation</i>
Одновременное повышение давления	Одновременное повышение давления в различных отделах толстой кишки	1–2 цикла в мин	Усиление после пробуждения и приема пищи	Снижение при запоре с медленным транзитом
<i>Immediate increase in pressure</i>	<i>Simultaneous increase in pressure in various parts of the colon</i>	<i>1–2 cycles per minute</i>	<i>Increased after waking up and eating</i>	<i>Reduced for constipation with slow transit</i>
Изменение давления на границе гаустр	Ритмичное повышение давления в одной точке или в нескольких точках на расстоянии 4–5 см	3 цикла в мин	Нет данных	Нет изменений
<i>Pressure change at the haustra boundary</i>	<i>Rhythmic increase in pressure at one point or at several points at a distance of 4–5 cm</i>	<i>3 cycles per minute</i>	<i>No data</i>	<i>No changes</i>
Интрагаустральная активность	Волны сокращения, распространяющиеся в обоих направлениях	3 цикла в мин	Усиление после приема пищи	Нет изменений
<i>Intra-gastral activity</i>	<i>Waves of contraction propagating in both directions</i>	<i>3 cycles per minute</i>	<i>Increased after eating</i>	<i>No changes</i>
Сегментарные непропульсивные сокращения	Ритмичные сокращения, распространяющиеся в орто- или ретроградном направлении	2–6 циклов в мин	Усиление после приема пищи	Отсутствие усиления после приема пищи
<i>Segmental non-propulsive contractions</i>	<i>Rhythmic contractions propagating in an ortho- or retrograde direction</i>	<i>2–6 cycles per minute</i>	<i>Increased after eating</i>	<i>No gain after eating</i>
Медленные ретроградные сокращения	Медленные (< 0,5 см/с) ретроградные сокращения с захватом > 40 см	Не являются повторными	Не изменяются	Нет данных
<i>Slow retrograde contractions</i>	<i>Slow (< 0,5 cm/s) retrograde contractions with reach > 40 cm</i>	<i>Do not repeat</i>	<i>Do not change</i>	<i>No data</i>
Низкоамплитудные пропульсивные сокращения	Изолированные пропульсивные сокращения с интервалом > 1 мин	Не являются повторными	Усиление после пробуждения и приема пищи	Отсутствие изменения либо снижение
<i>Low amplitude propulsive contractions</i>	<i>Isolated propulsive contractions > 1 min apart</i>	<i>Do not repeat</i>	<i>Increased after waking up and eating</i>	<i>Either no change or decrease</i>
Высокоамплитудные пропульсивные сокращения	Волны перистальтики (> 75 мм рт. ст.) с захватом более 20 см кишки, ассоциированные с дефекацией	Могут быть повторными (4–23 раза в сут.)	Усиление после пробуждения и приема пищи	Значимое снижение
<i>High amplitude propulsive contractions</i>	<i>Waves of peristalsis (> 75 mmHg) involving more than 20 cm of bowel, associated with defecation</i>	<i>Can repeat (4–23 times a day)</i>	<i>Increased after waking up and eating</i>	<i>Significant decrease</i>

Особенно важное значение имеет МРТ-визуализация для диагностики нарушений дефекации, поскольку существуют характерные признаки парадоксального сокращения мышц ануса и отсутствия сокращения прямой кишки [26]. В настоящее время МРТ применяется и для оценки осевого движения содержимого толстой кишки, объема содержимого и скорости его транзита [27]. Несмотря на то что продолжительность записи динамической МРТ теоретически может быть любой, на практике она ограничена достаточно коротким интервалом времени (5–30 мин), что связано как с экономическими соображениями, так и с дискомфортом у пациента. В силу этих причин МРТ может рассматриваться лишь как вспомогательный метод оценки моторики толстой кишки, но не как альтернатива манометрии высокого разрешения. В 2023 г. была впервые сделана попытка использовать ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости для оценки моторики толстой кишки у здоровых добровольцев [28]. УЗИ обеспечивает захват 4–5 см длины кишки, т.е. при этом ведется анализ 2–4 гаустр. Компьютерная программа идентифицирует края гаустры и измеряет изменение расстояния между ними. С использованием такого подхода были охарактеризованы сегментарные непропульсивные сокращения с частотой 2–6 циклов в мин. Более редкие явления, связанные со спонтанной моторной активностью, не визуализируются с помощью УЗИ. К преимуществам УЗИ оценки моторики можно отнести неинвазивность, отсутствие необходимости седации, экономическую эффективность.

Таким образом, совершенствование технологий сделало доступным для исследователей широкий арсенал инструментальных методов, позволяющих надежно верифицировать нарушения моторной функции толстой кишки при ФЗ. Среди этих методов по соотношению «информативность / экономические затраты» лидирует манометрия высокого разрешения. Наиболее актуальной задачей ближайших лет является стандартизация проводимых измерений и разработка универсальных рекомендаций по интерпретации их результатов, что должно создать условия для проведения многоцентровых исследований.

Механизмы нарушений кишечной моторики при ФЗ

Уменьшение частоты возникновения, а также снижение амплитуды пропульсивных сокращений мышечной оболочки толстой кишки, лежащее в основе развития запора с замедленным транзитом, может возникать вследствие реализации различных механизмов. Снижение моторной функции может быть опосредовано дисфункцией высших интегративных отделов центральной нервной системы, вагосимпатическим дисбалансом, а также морфофункциональными нарушениями в ЭНС. Не менее важное значение имеют изменения

уровня продукции либо рецепторного сигналинга гормонов, влияющих на сократительную функцию толстой кишки. Изменения состава кишечной микробиоты, связанные с индивидуальным генотипом, полом, возрастом и различными модифицируемыми факторами, также оказывают опосредованное влияние на моторику кишки. Ниже в данном разделе рассмотрены основные патогенетические факторы, задействованные в развитии гипокинезии толстой кишки.

Нарушения центральной и вегетативной регуляции

Нейрогенная регуляция моторной функции толстой кишки построена по иерархическому принципу, в соответствии с которым высшая координация осуществляется корой больших полушарий и подкорковыми ядрами, а в роли подчиненных, хотя и обладающих значительной автономией, звеньев регуляции выступают центральные и периферические структуры вегетативной нервной системы, а также ЭНС. Нарушения на каждом из уровней могут способствовать снижению нормальной моторной активности толстой кишки, а следовательно, и возникновению ФЗ. Огромный прогресс методов нейровизуализации в последние годы открыл уникальные возможности для выявления структурных и функциональных изменений в головном мозге (ГМ) у пациентов с ФЗ [29]. Так, функциональная МРТ-визуализация в покое позволила ассоциировать наличие ФЗ с нарушениями функции отделов ГМ, отвечающих за эмоциональное восприятие, а именно, переднего отдела островка, орбитофронтальной коры, дорсальной передней поясной коры, гиппокампа [30]. В работе L. Liu et al. при использовании функциональной МРТ в покое в сочетании с теорией графов было показано, что для пациентов с ФЗ характерно уменьшение функциональной коннективности ГМ, в основном между таламусом, ростральной передней поясной корой и дополнительной моторной областью [31]. Отмеченным функциональным нарушениям сопутствуют тонкие морфологические изменения в определенных участках ГМ, которые могут быть связаны с различиями в микроструктуре белого вещества [32]. В частности, у пациентов с ФЗ с помощью МРТ высокого разрешения были обнаружены морфометрические отличия от контроля в участках ГМ, отвечающих за формирование эмоций, механизм детекции ошибок и контроль моторной функции [33]. В одной из последних работ с использованием воксельной морфометрии и МР-трактографии было показано, что при ФЗ имеет место значимое изменение объема серого вещества ГМ в таких участках, как передняя поясная кора, левый островок и правая средняя лобная извилина [34]. С применением функциональной МРТ, теории графов и анализа функциональной коннективности в 2023 г. X. Yu et al. выявили у пациентов с ФЗ нарушения в работе зрительной и соматосенсорной нейронной сети ГМ, а также

в нейронной сети пассивного режима работы ГМ [35]. Очевидно, что углубленный анализ возникающих при ФЗ нейрофизиологических нарушений в перспективе может стать основой для разработки схем персонализированного лечения.

Непосредственная иннервация толстой кишки осуществляется веточками блуждающего нерва, а также поясничного внутренностного и тазового нервов. «Внешняя» по отношению к кишке иннервация, которую выделяют в противоположность «внутренней» ЭНС, осуществляется пре- и постганглионарными волокнами вегетативной нервной системы, входящими в состав вышеуказанных смешанных нервов. Классические физиологические эксперименты показали, что влияния симпатической и парасимпатической нервной системы на моторную функцию толстой кишки являются антагонистическими, что справедливо и в отношении большинства других висцеральных функций [36]. Центральный отдел симпатической нервной системы представлен нейронами ядер гипоталамуса, расположенных вдоль терминальной пластинки (субфорникальный орган, срединное преоптическое ядро, сосудистый орган концевой пластинки). Нейроны указанных структур формируют связи с паравентрикулярным ядром, которое интегрирует информацию от этих и других источников и влияет на преганглионарные нейроны латерального промежуточного ядра спинного мозга как прямо, так и через ростральное вентролатеральное мозговое вещество [37]. Аксоны нейронов латерального промежуточного ядра спинного мозга проходят через ганглии поясничного отдела симпатической нервной цепочки транзитно, далее поступая в состав поясничного внутренностного нерва [38]. Эти волокна переключаются на постганглионарные в ганглиях 2-го порядка, которые являются частью верхнего и нижнего брыжеечных нервных сплетений. Перерезка симпатических нервов, иннервирующих толстую кишку, как и фармакологическая блокада α -адренорецепторов приводит к повышению моторной функции [39]. Напротив, стимуляция пре- и постганглионарных симпатических волокон подавляет спонтанные сокращения толстой кишки [40].

Анатомическая организация парасимпатической иннервации толстой кишки включает центральное звено, представленное нейронами, расположенными в дорсальном моторном ядре блуждающего нерва (в продолговатом мозге) и в крестцовом отделе спинного мозга [41]. Преганглионарные парасимпатические волокна проходят в составе блуждающего и тазового нервов и достигают клеточных тел холинергических нейронов, входящих в состав ЭНС. Трансмиссия в указанных соединениях осуществляется с помощью Н-холинергических рецепторов и устраняется ганглиоблокаторами. Двухсторонняя перерезка тазового нерва в эксперименте приводит к уменьшению тонуса толстой кишки и к снижению ее спонтанной двигательной активности. Так,

у собак в этом случае отмечается полное отсутствие ВАПС и болюсной дефекации, которая сменяется выделением отдельных мелких комочков кала [42]. Билатеральная перерезка тазового нерва у крыс сопровождается увеличением времени кишечного транзита в первые 3 суток с последующим частичным восстановлением, причем восстановление может объясняться компенсаторным увеличением экспрессии анкиринового рецептора транзитного потенциала 1 (TRPA1) [43], а также серотониновых 5-HT₃-рецепторов [44] в слизистой оболочке кишки.

С клинической точки зрения повреждение ветвей тазового нерва может иметь место после хирургических операций на органах малого таза, в особенности гистерэктомии, а также после осложненных родов. Имеются убедительные данные о том, что возникающие при этом в некоторых случаях тяжелые запоры связаны с нарушением парасимпатической иннервации толстой кишки [45, 46]. Электростимуляция тазового нерва у кошек сопровождается выраженным усилением пропульсивной перистальтики с эвакуацией содержимого толстой кишки [47]. Важно подчеркнуть, что прокинетический эффект стимуляции парасимпатических волокон в составе тазового нерва значительно уменьшается при одновременной стимуляции поясничного внутренностного нерва [48]. Эти данные свидетельствуют о том, что симпатические нервы оказывают ингибирующее влияние на моторику кишки за счет подавления тонической возбуждающей парасимпатической активности.

Таким образом, «внешняя» иннервация толстой кишки осуществляется за счет трех основных источников: веточек блуждающего нерва, внутренностных и тазовых нервов, причем каждый из этих путей обеспечивает как передачу афферентной информации в ЦНС, так и несет в себе эфферентные волокна вегетативной нервной системы [49].

Роль ЭНС и интерстициальных клеток

ЭНС представлена нейронами и глиальными клетками, которые объединены в интрамуральные ганглии, образующие два основных нервных сплетения, а также соединяющие их нервные проводники [50]. ЭНС обеспечивает местный уровень нейрогенной регуляции различных физиологических функций толстой кишки, включая секрецию слизи, воды и электролитов, сократительную активность гладкомышечных клеток стенки кишки, сосудистый тонус и иммунную защиту. При этом межмышечное сплетение (Ауэрбаха) в большей степени контролирует моторную функцию толстой кишки, тогда как подслизистое сплетение (Мейснера) отвечает за контроль секреции, всасывания воды и регуляцию сосудистого тонуса. Учитывая, что ЭНС суммарно содержит около 200 млн нейронов и в 3–5 раз большее количество глиальных клеток, некоторые авторы образно называют ЭНС «кишечным мозгом» [51]. Несмотря на значительную степень функциональной автономии, ЭНС находится под внешним модулирующим

влиянием со стороны вегетативной нервной системы. Все нейроны, входящие в состав ЭНС, согласно их функциональной специализации, могут быть разделены на афферентные (сенсорные), вставочные и моторные (эфферентные).

Важнейшим физиологическим стимулом для активации афферентных нейронов ЭНС является растяжение стенки толстой кишки, что свидетельствует о наличии в них механорецепторного сигналинга [52]. Кроме собственно нейронов ключевое значение для адекватной регуляции моторики толстой кишки имеют интерстициальные клетки, претендующие на роль кишечного водителя ритма и деполяризующиеся под действием входящего тока кальция в результате растяжения мембраны или химической стимуляции [53, 54]. В последние годы описаны две различные субпопуляции интерстициальных клеток — это интерстициальные клетки Кахала и клетки, экспрессирующие α -тромбоцитарный фактор роста [55].

Интерстициальные клетки формируют несколько сплетений, в основном в подслизистом и мышечном слое стенки кишки, и устанавливают щелевые и электрические контакты с гладкими миоцитами мышечной оболочки, что при пороговом возбуждении обеспечивают формирование и распространение пропульсивной волны [56]. Уменьшение количества нейронов ЭНС и интерстициальных клеток в составе кишечной стенки является одной из наиболее частых морфологических находок при ФЗ.

Впервые морфометрические данные об уменьшении плотности интерстициальных клеток в кишке пациентов с ФЗ были получены С.Л. Не et al. в 2000 г. [57]. Известно, что количество интерстициальных клеток уменьшается с возрастом, что может объяснять значительное увеличение распространенности ФЗ в старшей возрастной группе [58]. Полученные в последние годы результаты проливают свет на возможные механизмы уменьшения пула интерстициальных клеток при ФЗ. Не исключено, что ведущим фактором является нарушение динамики клеточной популяции с преобладанием программируемой гибели интерстициальных клеток путем аутофагии над процессами самообновления [59]. В роли эпигенетических регуляторов процесса аутофагии интерстициальных клеток выступают микроРНК-222 и -129-3р [59, 60].

Влияние эфферентных нейронов ЭНС на моторную функцию толстой кишки опосредовано видом нейротрансмиттера, синтезирующегося в том или ином типе нейрона. Как и в случае гормональной регуляции моторики, нейрогенные воздействия ЭНС построены по антагонистическому принципу. Основными стимулирующими моторику нейротрансмиттерами являются серотонин, ацетилхолин и субстанция Р, а ингибирующими — АТФ, оксид азота и сероводород (рис.). Хотя в толстой кишке имеются серотонинэргические нейроны, основное количество серотонина

образуется не в ЭНС, а в энтерохромаффинных клетках, представляющих собой одну из разновидностей энтероэндокринных клеток. С другой стороны, секретируемый энтерохромаффинными клетками под воздействием различных стимулов серотонин воздействует паракринным путем на рецепторы первичных сенсорных холинергических нейронов ЭНС, что приводит к усилению перистальтики [61]. Показано, что сенсорные нейроны ЭНС экспрессируют 5-НТ_{2В}, 5-НТ₃, 5-НТ₄ и 5-НТ₇ серотониновые рецепторы, активация которых сопровождается деполяризацией нейронов, передачей импульса на вставочные, а затем и моторные нейроны, и завершается возникновением волны перистальтики [62].

Ацетилхолин является нейротрансмиттером пре- и постганглионарных нейронов парасимпатической нервной системы, а также большой популяции интернейронов и моторных нейронов ЭНС. Воздействие ацетилхолина на мускариновые холинорецепторы гладкомышечных клеток приводит к их деполяризации и стимуляции сокращения. Хотя у детей с замедленным кишечным транзитом в циркулярном слое мышечной оболочки толстой кишки не было обнаружено нарушений холинергической нейротрансмиссии, отмечалось нарушение реактивности на тахикинины, являющиеся ко-трансммиттерами в терминалях моторных нейронов ЭНС [63].

В эксперименте на крысах показано, что стимуляция крестцового нерва сопровождается ослаблением проявлений лоперамид-индуцированного запора посредством усиления холинергических влияний на гладкомышечную оболочку [64]. Субстанция Р относится к семейству нейропептидов и экспрессируется нейронами ЭНС [65]. Показано, что субстанция Р через NK₁-рецептор активирует интерстициальные клетки, что оказывает сильное стимулирующее действие на сократительную функцию кишки [66]. В ряде работ было продемонстрировано, что у пациентов детского возраста с инертной толстой кишкой имеет место уменьшение плотности нервных терминалей, экспрессирующих субстанцию Р [67, 68]. В физиологических условиях подавление моторной активности толстой кишки осуществляется ВИП-эргическими и пуринаргическими нейронами, а также нейронами, синтезирующими такие газотрансмиттеры, как монооксид азота и сероводород. Например, сероводород ингибирует пейсмейкерную активность интерстициальных клеток за счет уменьшения входящего кальциевого тока [69], а также путем антагонизма по отношению к холинергическим и тахикининовым нейрогенным стимулам [70].

Значительное количество первичных афферентных нейронов ЭНС экспрессируют кальцитонин ген-связанный пептид (CGRP). В ранних экспериментальных работах было показано, что CGRP подавляет перистальтику и кишечные рефлекссы [71]. Позднее, однако, были получены убедительные

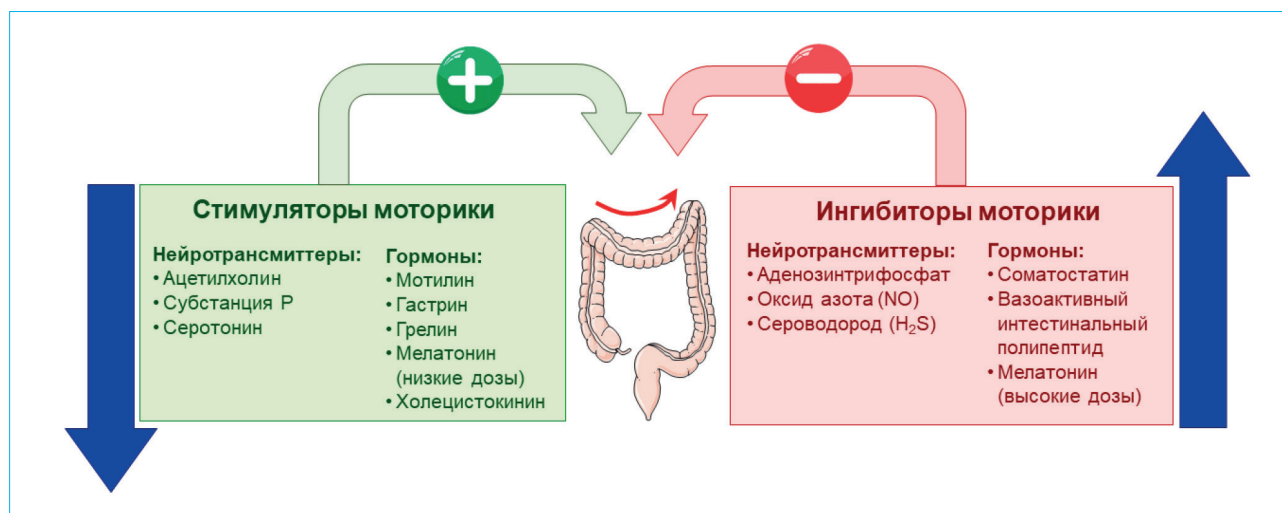


Рисунок. Дисбаланс нейрогуморальных регуляторных молекул как основа патогенеза функционального запора. Патогенез функционального запора может быть связан либо с дефицитом стимуляторов, либо с избытком ингибиторов, либо, чаще всего, с сочетанием этих изменений

Figure. Imbalance of neurohumoral regulatory molecules as the basis for the pathogenesis of functional constipation. The pathogenesis of functional constipation can be associated with either a deficiency of stimulants or an excess of inhibitors, or, most often, a combination of these changes

данные о том, что опосредованный CGRP-сигналинг важен для обеспечения нормальной перистальтики и ее стимуляции после приема пищи. Более того, пациенты с мигренью, получающие терапию блокаторами рецепторов CGRP и антителами против него, нередко имеют вторичный запор [72].

Таким образом, ЭНС представляет собой неотъемлемую часть и своего рода исполнительное звено сложной системы нейрогенной регуляции моторики толстой кишки. ЭНС функционирует в тесном взаимодействии с другими регуляторными типами клеток стенки кишки: интерстициальными клетками, тучными клетками, а также энтероэндокринными и иммунными клетками слизистой оболочки. Дисбаланс между прокинетическими и тормозными влияниями ЭНС в пользу последних играет важную роль в патогенезе ФЗ. Многообразие нейротрансмиттеров ЭНС и соответствующих рецепторов создает хорошие предпосылки для разработки новых лекарственных средств для лечения ФЗ.

Роль кишечных гормонов

В слизистой оболочке ЖКТ содержатся 10 подтипов энтероэндокринных клеток, которые обладают хемочувствительностью, имеют специфический паттерн распределения и секретируют в кровь различные гастроинтестинальные гормоны, часть из которых оказывает влияние на моторную функцию тонкой и толстой кишки [73]. К стимуляторам моторики относятся мотилин, гастрин, грелин и холецистокинин. Мотилин секретируется М-клетками тонкой кишки, воздействует на специфический G-белок-сопряженный рецептор на гладкомышечных клетках стенки ЖКТ и стимулирует перистальтику [74, 75]. Известно, что у детей с ФЗ

имеется значимо более низкий уровень мотилина в плазме крови по сравнению со здоровыми детьми, хотя встречаемость генетических полиморфизмов, могущих определять уровень продукции гормона, не отличается между двумя группами [76]. Гастрин, вырабатываемый G-клетками антрального отдела желудка, также оказывает стимулирующее действие на перистальтику, но преимущественно в тонкой кишке [77]. Важную роль в стимуляции кишечной моторики играет грелин, который также вырабатывается в желудке. Механизм прокинетического действия грелина связан с активацией рецепторов на нейронах латерального промежуточного ядра спинного мозга в его пояснично-крестцовом отделе, что активирует нейроны ЭНС и вызывает пропульсивную перистальтику [78]. Фармакологическая активация центральных рецепторов грелина приводит к улучшению клинического течения запора при болезни Паркинсона и травме спинного мозга [78]. У детей с ФЗ отмечен более низкий уровень грелина в крови, причем между концентрацией грелина и временем кишечного транзита была обнаружена сильная обратная корреляция [79]. Холецистокинин вырабатывается I-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки. В большинстве работ показано, что холецистокинин стимулирует кишечную моторику через ССК1-рецептор, хотя частично прокинетический эффект холецистокинина опосредован пептидом YY [80].

Эффекты кишечных гормонов — стимуляторов моторики в норме уравновешиваются действием ингибиторов перистальтики, к которым можно отнести соматостатин и вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП). Соматостатин

секретируется D-клетками желудка, поджелудочной железы и тонкой кишки, в дальнейшем ингибируя секрецию и моторику в тонкой и толстой кишке [81]. Данные об уровне соматостатина в крови у пациентов с ФЗ в настоящее время отсутствуют. Второй важнейший гормональный ингибитор кишечной моторики — это ВИП, который вырабатывается в кишке, поджелудочной железе и в ГМ. Действие ВИП на гладкомышечные клетки стенки ЖКТ является NO-зависимым и обеспечивается повышением в их цитоплазме уровня циклического гуанозинмонофосфата [82]. Неоднократно отмечалось, что уровень ВИП в стенке толстой кишки снижен при хроническом запоре [68, 83, 84], что может иметь важное патогенетическое значение.

Следует подчеркнуть, что отнесение некоторых вышеупомянутых веществ только к кишечным гормонам является достаточно условным, поскольку, например, ВИП является одновременно и гормоном, и нейротрансмисмитером. Хотя мелатонин не является кишечным гормоном, имеются данные о его влиянии на моторику толстой кишки. При этом низкие дозы мелатонина оказывают стимулирующее действие на моторику, а более высокие дозы, напротив, подавляют ее [85].

Таким образом, все гормоны, влияющие на моторику ЖКТ, могут быть разделены на стимуляторы и супрессанты. Повышение выработки супрессантов и/или дефицит стимуляторов может играть важную роль в механизме развития ФЗ.

Нарушения состава кишечной микробиоты

В последние годы благодаря снижению стоимости методов секвенирования стали появляться исследования, в которых описываются особенности состава кишечной микробиоты у пациентов с ФЗ в сравнении со здоровыми лицами [86, 87]. Несмотря на некоторые расхождения в результатах отдельных работ, в целом изменения состава кишечной микробиоты при ФЗ характеризуются уменьшением количества бактерий, обладающих благоприятными эффектами (например, лакто- и бифидобактерий) при одновременном уменьшении общего биоразнообразия и увеличении представительства патобионтов [88].

В работе T. Yu et al. была сделана попытка охарактеризовать энтеротипы при запоре с нормальным и замедленным транзитом в сравнении с контролем [89]. При этом было показано, что количество бактерий рода *Bacteroides* в составе кишечной микробиоты, а также уровень бутирата в плазме крови были ниже, чем в контроле, только у пациентов с замедленным транзитом.

Тем не менее имеющиеся клинические данные пока не позволяют однозначно трактовать полученные результаты с точки зрения причинно-следственных связей между изменением состава микробиома и возникновением ФЗ. Не исключено, что в некоторых случаях изменения микрофлоры носят вторичный характер и возникают, например, в результате усиления пролиферации

медленно обновляющихся видов кишечных бактерий при увеличении времени кишечного транзита.

Большой интерес представляют молекулярные механизмы влияния кишечной микробиоты на моторную функцию толстой кишки. В роли посредников в данном случае выступают различные микробные метаболиты, среди которых в данном контексте наиболее активно обсуждаются желчные кислоты (ЖЛК), короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), триптамин, индолы и метан. Поскольку именно бактериальная 7 α -дегидроксилаза превращает первичные ЖЛК во вторичные, активность кишечной микробиоты может влиять на состав и уровень ЖЛК в просвете кишки и в крови. ЖЛК активируют G-белок-связанный мембранный рецептор желчных кислот 1 (TGR5) на энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к высвобождению из них серотонина, обладающего мощным прокинетиическим действием за счет стимуляции 5-HT₃- и 5-HT₄-рецепторов нейронов ЭНС [90].

Триптамин образуется из триптофана определенными видами кишечных бактерий и связывается с арил-гидрокарбонным рецептором (AhR) на клетках кишки [91]. Поскольку кишечная микрофлора может индуцировать экспрессию AhR в интрамуральных нейронах, это способствует усилению эффектов триптамина на указанные нейроны и активизации моторики [92]. Кроме того, из триптофана под действием ферментов кишечной микрофлоры образуются производные индола, к которым, в частности, относится индоксил сульфат, основными продуцентами которого являются бактерии родов *Bacteroides* и *Blautia*. Индолы активируют анкириновый рецептор транзитного потенциала 1 (TRPA1) на энтерохромаффинных клетках, способствуя высвобождению из них серотонина [93]. Таким образом, метаболиты триптофана, уровень которых зависит от состава микробиоты, могут оказывать важное стимулирующее действие на перистальтику толстой кишки.

Роль КЦЖК в регуляции кишечной моторики в настоящее время недостаточно изучена. Есть данные о том, что КЦЖК оказывают стимулирующее действие на моторику, которое опосредовано высвобождением из энтероэндокринных клеток глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY [94]. Среди метаболитов кишечной микрофлоры есть и ингибиторы моторики, к которым относится метан. У пациентов с ФЗ увеличено представительство метаногенных бактерий, например *Methanobrevibacter smithii* [95], а уровень продукции метана, определенный с помощью водородно-метанового дыхательного теста, ассоциирован с временем кишечного транзита у пациентов с хроническим запором [96]. Курс антибиотикотерапии, направленной против метаногенных бактерий, привел к улучшению состояния у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с запорами [96]. Кишечный дисбиоз, сопровождающийся усилением

продукции метана и/или уменьшением продукции ЖЛК, КЦЖК и метаболитов триптофана, может способствовать развитию ФЗ.

Патогенетическое обоснование эффективности лактулозы при функциональном запоре

Лечением и профилактикой запора является изменение образа жизни, включающее физическую активность, коррекцию питания с употреблением продуктов, богатых клетчаткой. При неэффективности проводят медикаментозную терапию с назначением пищевых волокон, а также слабительных препаратов. Особое предпочтение отдается осмотическим слабительным препаратам, среди них наиболее изученным является лактулоза.

Лактулоза — это синтетический дисахарид, состоящий из галактозы и фруктозы. Лактулоза является уникальным препаратом за счет разнообразия оказываемых эффектов и разнонаправленности их действия. Лактулоза широко используется при лечении ФЗ и запора, ассоциированного с синдромом раздраженного кишечника, дивертикулярной болезнью, муковисцидозом [97]. Помимо основного слабительного эффекта лактулоза применяется при печеночной энцефалопатии, поскольку обуславливает уменьшение образования и всасывания аммиака [98]. Также появились исследования, в которых демонстрируется польза применения лактулозы при хронической болезни почек (за счет снижения уремических токсинов) и сахарном диабете [99, 100]. Данные об увеличении всасывания кальция при применении лактулозы обуславливают ее значение для повышения плотности костной ткани в особенности среди пациентов детского и пожилого возрастов [101].

При попадании в пищеварительный тракт всасывание лактулозы составляет менее 1 % от введенной дозы, поэтому в толстой кишке основной объем слабительного препарата подвергается ферментации кишечной микробиотой [101]. При этом происходит усиление осмотического эффекта с повышением внутрипросветного газообразования, изменением консистенции и количества каловых масс, что усиливает перистальтику кишечника, вызывая слабительный эффект у пациентов с запором.

Доказан пребиотический эффект лактулозы, который зависит от дозы и от телосложения пациента. Низкие дозы (2–5 г в сутки) улучшают микробиоту кишечника, стимулируя рост полезной микрофлоры. В среднем пребиотическая природа лактулозы была доказана в дозе 10 г в сутки [101, 102]. Подтверждается увеличение представленности *Bifidobacterium* и *Lactobacillus* с увеличением выработки полезных метаболитов (КЦЖК), одновременно подавляя бактерии рода *Prevotella* и *Ruminococcus*, а также некоторые патогенные штаммы [101, 103]. Например, прием низких доз лактулозы улучшает микробиоту толстой кишки у пациентов с хроническим заболеванием печени, включая цирротическую стадию, благодаря

снижению количества *Clostridium difficile* [101]. Отмечено изменение микробиома после применения лактулозы у пациентов с разным индексом массы тела. У пациентов с нормальной или недостаточной массой тела лечение лактулозой способствует росту *Bacteroides* и *Parabacteroides*, при этом уменьшаются рост данных микроорганизмов у тучных людей. У пациентов с ожирением наблюдался рост бактерий *Faecalibacterium* spp. и *Dorea* spp. в отличие от пациентов с нормальной массой тела [101]. В недавнем наблюдении, выполненном S.L. Collins et al. (2018), обнаружено, что дисахарид лактулоза также предотвращает дисбиоз влажной слизистой, способствуя росту лактобактерий [103].

Применение лактулозы вместе с изменением образа жизни улучшает течение ФЗ и повышает качество жизни пациентов. Рекомендуемая доза лактулозы для лечения запора составляет 15–45 мл в сутки, поддерживающая доза составляет 15–30 мл в сутки. Эффект наступает в течение нескольких дней, однако при отсутствии эффекта рекомендовано увеличение дозы препарата [97].

Таким образом, лактулоза обладает плеiotропными эффектами, что делает назначение данного препарата эффективным и безопасным не только в качестве лечения запора, но и для восстановления микробиома толстой кишки и, как следствие, профилактики заболеваний различных органов и систем.

Заключение

Функциональный запор представляет собой классическое мультифакториальное заболевание, в этиологии которого неблагоприятные влияния генотипа сочетаются с множественными приобретенными факторами риска. Основные патогенетические механизмы функционального запора, связанные с нейрогенной дисрегуляцией, включают нарушение функции серого и белого вещества головного мозга, а также повышение тонуса симпатической нервной системы при сопутствующем уменьшении влияний холинергических нервов, иннервирующих толстую кишку. Ключевая роль в развитии функционального запора принадлежит уменьшению пула интерстициальных клеток, играющих роль кишечного водителя ритма. Изменения в энтеральной нервной системе связаны с относительным превышением вклада тормозных влияний (АТФ, NO, H₂S) и уменьшением активности нейронов, стимулирующих кишечную моторику (ацетилхолин, субстанция P, серотонин). Изменения состава кишечной микробиоты также могут способствовать возникновению функционального запора, что связано с нарушением профиля метаболитов, продуцируемых кишечными бактериями. Более полное понимание молекулярных механизмов развития функционального запора может послужить основой для появления новых эффективных методов лечения этой распространенной патологии.

Литература / References

- Bharucha A.E., Lacy B.E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1232–49.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.034
- Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. DOI: 10.1097/MD.00000000000010631
- De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V., Eusebi L.H., Bazzoli F., Chiarioni G. Chronic constipation in the elderly: A primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:130. DOI: 10.1186/s12876-015-0366-3
- Almaro C.V., Ballal M.L., Chey W.D., Nordstrom C., Khanna D., Spiegel B.M.R. Burden of gastrointestinal symptoms in the United States: Results of a nationally representative survey of over 71,000 Americans. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1701–10. DOI: 10.1038/s41395-018-0256-8
- Faigel D.O. A clinical approach to constipation. *Clin Cornerstone*. 2002;4(4):11–21. DOI: 10.1016/s1098-3597(02)90002-5
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полуэктова Е.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75–83. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova Y.A., Baranskaya Y.K., et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):75–83. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83
- Ravi K., Bharucha A.E., Camilleri M., Rhoten D., Bakken T., Zinsmeister A.R. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology*. 2010;138(1):89–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.057
- Dinning P.G., Smith T.K., Scott S.M. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21 Suppl 2(Suppl 2):20–30. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01401.x
- Zhao Q., Chen Y.Y., Xu D.Q., Yue S.J., Fu R.J., Yang J., et al. Action mode of gut motility, fluid and electrolyte transport in chronic constipation. *Front Pharmacol*. 2021;12:630249. DOI: 10.3389/fphar.2021.630249
- Ishikawa M., Mibu R., Iwamoto T., Konomi H., Oohata Y., Tanaka M. Change in colonic motility after extrinsic autonomic denervation in dogs. *Dig Dis Sci*. 1997;42(9):1950–6. DOI: 10.1023/a:1018827613809
- Mawe G.M., Sanders K.M., Camilleri M. Overview of the enteric nervous system. *Semin Neurol*. 2023;43(4):495–505. DOI: 10.1055/s-0043-1771466
- Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203–9.
- Corsetti M., Costa M., Bassotti G., Bharucha A.E., Borrelli O., Dinning P., et al. First translational consensus on terminology and definitions of colonic motility in animals and humans studied by manometric and other techniques. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):559–79. DOI: 10.1038/s41575-019-0167-1
- Corsetti M., Pagliaro G., Demedts I., Deloose E., Gevers A., Scheerens C., et al. Pan-colonic pressurizations associated with relaxation of the anal sphincter in health and disease: A new colonic motor pattern identified using high-resolution manometry. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(3):479–89. DOI: 10.1038/ajg.2016.341
- Bassotti G., de Roberto G., Castellani D., Sediari L., Morelli A. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation. *World J Gastroenterol*. 2005;11(18):2691–6. DOI: 10.3748/wjg.v11.i18.2691
- Rao S.S.C., Sadeghi P., Beaty J., Kavlock R. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2405–16. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40453.x
- Dinning P.G. A new understanding of the physiology and pathophysiology of colonic motility? *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(11):e13395. DOI: 10.1111/nmo.13395
- Bharucha A.E. High amplitude propagated contractions. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(11):977–82. DOI: 10.1111/nmo.12019
- Clemens C.H.M., Samsom M., Van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J.P.M. Abnormalities of left colonic motility in ambulant nonconstipated patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2003;48(1):74–82. DOI: 10.1023/a:1021734414976
- Xu C., Cong J., Liu T., Jiao C., Li M., Yu Y., et al. The colonic motility and classification of patients with slow transit constipation by high-resolution colonic manometry. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(9):101998. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101998
- Deiteren A., Camilleri M., Bharucha A.E., Burton D., McKinzie S., Rao A.S., et al. Performance characteristics of scintigraphic colon transit measurement in health and irritable bowel syndrome and relationship to bowel functions. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(4):415–23, e95. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01441.x
- Bouchoucha M., Devroede G., Bon C., Raynaud J.J., Bejou B., Benamouzig R. How many segments are necessary to characterize delayed colonic transit time? *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1381–9. DOI: 10.1007/s00384-015-2277-8
- Diaz Tartera H.O., Webb D.L., Al-Saffar A.K., Halim M.A., Lindberg G., Sangfelt P., et al. Validation of SmartPill® wireless motility capsule for gastrointestinal transit time: Intra-subject variability, software accuracy and comparison with video capsule endoscopy. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–9. DOI: 10.1111/nmo.13107
- Steadman C.J., Phillips S.F., Camilleri M., Talley N.J., Haddad A., Hanson R. Control of muscle tone in the human colon. *Gut*. 1992;33(4):541–6. DOI: 10.1136/gut.33.4.541
- Bharucha A.E., Hubmayr R.D., Ferber I.J., Zinsmeister A.R. Viscoelastic properties of the human colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281(2):G459–66. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.281.2.G459
- Bharucha A.E., Wald A. Chronic constipation. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(11):2340–57. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.031
- Pritchard S.E., Paul J., Major G., Marciari L., Gowland P.A., Spiller R.C., et al. Assessment of motion of colonic contents in the human colon using MRI tagging. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(9). DOI: 10.1111/nmo.13091
- Hussain A., Zhang Z., Yu J., Wei R., Arshad H., Lew J., et al. Haustral rhythmic motor patterns of the human large bowel revealed by ultrasound. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2023;325(4):G295–305. DOI: 10.1152/ajpgi.00068.2023
- Peihong M., Tao Y., Zhaoxuan H., Sha Y., Li C., Kunnan X., et al. Alterations of white matter network properties in patients with functional constipation. *Front Neurol*. 2021;12:627130. DOI: 10.3389/fneur.2021.627130
- Zhu Q., Cai W., Zheng J., Li G., Meng Q., Liu Q., et al. Distinct resting-state brain activity in patients with functional constipation. *Neurosci Lett*. 2016;632:141–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.08.042
- Liu L., Hu C., Hu Y., Zhang W., Zhang Z., Ding Y., et al. Abnormalities in the thalamo-cortical network in patients with functional constipation. *Brain Imaging Behav*. 2021;15(2):630–42. DOI: 10.1007/s11682-020-00273-y
- Tamnes C.K., Ostby Y., Fjell A.M., Westlye L.T., Due-Tønnessen P., Walhovd K.B. Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cereb Cortex*. 2010;20(3):534–48. DOI: 10.1093/cercor/bhp118
- Hu C., Liu L., Liu L., Zhang J., Hu Y., Zhang W., et al. Cortical morphometry alterations in brain regions involved in emotional, motor-control and self-referential processing in patients with functional constipation. *Brain Imaging*

- Behav.* 2020;14(5):1899–907. DOI: 10.1007/s11682-019-00133-4
34. Jia Z., Li G., Hu Y., Li H., Zhang W., Wang J., et al. Brain structural changes in regions within the salience network in patients with functional constipation. *Brain Imaging Behav.* 2022;16(4):1741–8. DOI: 10.1007/s11682-022-00648-3
 35. Yu X., Yu J., Li Y., Cong J., Wang C., Fan R., et al. Aberrant intrinsic functional brain networks in patients with functional constipation. *Neuroradiology.* 2023;65(2):337–48. DOI: 10.1007/s00234-022-03064-y
 36. Knowles C.H., Scott S.M., Luniss P.J. Slow transit constipation: A disorder of pelvic autonomic nerves? *Dig Dis Sci.* 2001;46(2):389–401. DOI: 10.1023/a:1005665218647
 37. Dampney R.A., Michelini L.C., Li D.P., Pan H.L. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2018;315(5):H1200–14. DOI: 10.1152/ajpheart.00216.2018
 38. Jänig W., McLachlan E.M. Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol Rev.* 1987;67(4):1332–404. DOI: 10.1152/physrev.1987.67.4.1332
 39. Gillis R.A., Dias Souza J., Hicks K.A., Mangel A.W., Pagani F.D., Hamilton B.L., et al. Inhibitory control of proximal colonic motility by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol.* 1987;253(4 Pt 1):G531–9. DOI: 10.1152/ajp.1987.253.4.G531
 40. Hellström P.M., Olerup O., Tatemoto K. Neuropeptide Y may mediate effects of sympathetic nerve stimulations on colonic motility and blood flow in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1985;124(4):613–24. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb00055.x
 41. Dorofeeva A.A., Panteleev S.S., Makarov F.N. Involvement of the sacral parasympathetic nucleus in the innervation of the descending colon and rectum in cats. *Neurosci Behav Physiol.* 2009;39(2):207–10. DOI: 10.1007/s11055-009-9104-z
 42. Matsushima Y. Studies on colonic motor correlates of spontaneous defecation in conscious dogs. *Nihon Heikatsukin Gakkai Zasshi.* 1989;25(4):137–46. (In Japanese). DOI: 10.1540/jsmr1965.25.137
 43. Tong W., Tian Y., Yang H., Wang L., Zhao S., Shi H., et al. Expression of transient receptor potential ankyrin 1 correlating to the recovery of colonic transit after pelvic nerve denervation in rats. *J Surg Res.* 2017;209:206–10. DOI: 10.1016/j.jss.2016.09.057
 44. Gribovskaja-Rupp I., Takahashi T., Ridolfi T., Kosinski L., Ludwig K. Upregulation of mucosal 5-HT₃ receptors is involved in restoration of colonic transit after pelvic nerve transection. *Neurogastroenterol Motil.* 2012;24(5):472–8, e218. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01890.x
 45. Smith A.N., Varma J.S., Binnie N.R., Papachryssostomou M. Disordered colorectal motility in intractable constipation following hysterectomy. *Br J Surg.* 1990;77(12):1361–5. DOI: 10.1002/bjs.1800771214
 46. Park S.K., Myung S.J., Jung K.W., Chun Y.H., Yang D.H., Seo S.Y., et al. Biofeedback therapy for female patients with constipation caused by radical hysterectomy or vaginal delivery. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28(7):1133–40. DOI: 10.1111/jgh.12158
 47. Andersson P.O., Bloom S.R., Järhult J. Colonic motor and vascular responses to pelvic nerve stimulation and their relation to local peptide release in the cat. *J Physiol.* 1983;334:293–307. DOI: 10.1113/jphysiol.1983.sp014495
 48. Hedlund H., Fasth S., Hultén L., Nordgren S. Studies on the integrated extrinsic nervous control of rectal motility in the cat. *Acta Physiol Scand.* 1985;124(1):43–51. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb07630.x
 49. Meerschaert K.A., Davis B.M., Smith-Edwards K.M. New insights on extrinsic innervation of the enteric nervous system and non-neuronal cell types that influence colon function. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1383:133–9. DOI: 10.1007/978-3-031-05843-1_13
 50. Sharkey K.A., Mawe G.M. The enteric nervous system. *Physiol Rev.* 2023;103(2):1487–564. DOI: 10.1152/physrev.00018.2022
 51. Michel K., Kuch B., Dengler S., Demir I.E., Zeller F., Schemann M. How big is the little brain in the gut? Neuronal numbers in the enteric nervous system of mice, Guinea pig, and human. *Neurogastroenterol Motil.* 2022;34(12):e14440. DOI: 10.1111/nmo.14440
 52. Mazzuoli-Weber G., Schemann M. Mechanosensitivity in the enteric nervous system. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:408. DOI: 10.3389/fncel.2015.00408
 53. Sanders K.M., Ward S.M., Koh S.D. Interstitial cells: Regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev.* 2014;94(3):859–907. DOI: 10.1152/physrev.00037.2013
 54. Huizinga J.D., Hussain A., Chen J.H. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2021;321(5):G552–75. DOI: 10.1152/ajpgi.00264.2021
 55. Kurahashi M., Zheng H., Dwyer L., Ward S.M., Koh S.D., Sanders K.M. A functional role for the 'fibroblast-like cells' in gastrointestinal smooth muscles. *J Physiol.* 2011;589(Pt 3):697–710. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.201129
 56. Huizinga J.D., Zarate N., Farrugia G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: Basic and clinical science. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1548–56. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.023
 57. He C.L., Burgart L., Wang L., Pemberton J., Young-Fadok T., Szurszewski J., et al. Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology.* 2000;118(1):14–21. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70409-4
 58. Xiao J. Aging decreases the density of colonic interstitial cells of Cajal associated with constipation in rats. *J Neurogastroenterol Motil.* 2018;24(2):326–8. DOI: 10.5056/jnm18016
 59. Wang H., Ren B., Pan J., Fu S., Liu C., Sun D. Effect of miR-129-3p on autophagy of interstitial cells of Cajal in slow transit constipation through SCF C-kit signaling pathway. *Acta Biochim Pol.* 2022;69(3):579–86. DOI: 10.18388/abp.2020_5877
 60. Zheng H., Liu Y.J., Chen Z.C., Fan G.Q. miR-222 regulates cell growth, apoptosis, and autophagy of interstitial cells of Cajal isolated from slow transit constipation rats by targeting c-kit. *Indian J Gastroenterol.* 2021;40(2):198–208. DOI: 10.1007/s12664-020-01143-7
 61. Houghton L.A., Atkinson W., Lockhart C., Whorwell P.J., Keevil B. Sigmoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: A role for 5-hydroxytryptamine. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(9):724–31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00943.x
 62. Smith T.K., Park K.J., Hennig G.W. Colonic migrating motor complexes, high amplitude propagating contractions, neural reflexes, and the importance of neuronal and mucosal serotonin. *J Neurogastroenterol Motil.* 2014;20(4):423–46. DOI: 10.5056/jnm14092
 63. Stanton M.P., Hengel P.T., Southwell B.R., Chow C.W., Keck J., Hutson J.M., et al. Cholinergic transmission to colonic circular muscle of children with slow-transit constipation is unimpaired, but transmission via NK2 receptors is lacking. *Neurogastroenterol Motil.* 2003;15(6):669–78. DOI: 10.1046/j.1350-1925.2003.00443.x
 64. Huang Z., Li S., Foreman R.D., Yin J., Dai N., Chen J.D.Z. Sacral nerve stimulation with appropriate parameters improves constipation in rats by enhancing colon motility mediated via the autonomic-cholinergic mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2019;317(5):G609–17. DOI: 10.1152/ajpgi.00150.2018
 65. Vannucchi M.G., Corsani L., Fausone-Pellegrini M.S. Substance P immunoreactive nerves and interstitial cells of Cajal in the rat and guinea-pig ileum. A histochemical and quantitative study. *Neurosci Lett.* 1999;268(1):49–52. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00366-3
 66. Jun J.Y., Choi S., Yeum C.H., Chang I.Y., You H.J., Park C.K., et al. Substance P induces inward current and regulates pacemaker currents through tachykinin NK1

- receptor in cultured interstitial cells of Cajal of murine small intestine. *Eur J Pharmacol.* 2004;495(1):35–42. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.05.022
67. Yik Y.I., Farmer P.J., King S.K., Chow C.W., Hutson J.M., Southwell B.R. Gender differences in reduced substance P (SP) in children with slow-transit constipation. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(7):699–704. DOI: 10.1007/s00383-011-2852-1
 68. King S.K., Sutcliffe J.R., Ong S.Y., Lee M., Koh T.L., Wong S.Q., et al. Substance P and vasoactive intestinal peptide are reduced in right transverse colon in pediatric slow-transit constipation. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(8):883–92, e234. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01524.x
 69. Parajuli S.P., Choi S., Lee J., Kim Y.D., Park C.G., Kim M.Y., et al. The inhibitory effects of hydrogen sulfide on pacemaker activity of interstitial cells of Cajal from mouse small intestine. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2010;14(2):83–9. DOI: 10.4196/kjpp.2010.14.2.83
 70. Martinez-Cutillas M., Gil V., Mañé N., Clavé P., Gallego D., Martín M.T., et al. Potential role of the gaseous mediator hydrogen sulphide (H₂S) in inhibition of human colonic contractility. *Pharmacol Res.* 2015;93:52–63. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.01.002
 71. L'Heureux M.C., St-Pierre S., Trudel L., Plourde V., Lepage R., Poitras P. Digestive motor effects and vascular actions of CGRP in dog are expressed by different receptor subtypes. *Peptides.* 2000;21(3):425–30. DOI: 10.1016/S0196-9781(00)00160-1
 72. Holzer P., Holzer-Petsche U. Constipation caused by anti-calcitonin gene-related peptide migraine therapeutics explained by antagonism of calcitonin gene-related peptide's motor-stimulating and prosecretory function in the intestine. *Front Physiol.* 2022;12:820006. DOI: 10.3389/fphys.2021.820006
 73. Gribble F.M., Reimann F. Enteroendocrine cells: Chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol.* 2016;78:277–99. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105439
 74. Xu L., Depoortere I., Tomasetto C., Zandecki M., Tang M., Timmermans J.P., et al. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept.* 2005;124(1–3):119–25. DOI: 10.1016/j.regpep.2004.07.022
 75. Mori H., Verbeure W., Tanemoto R., Sosoranga E.R., Tack J. Physiological functions and potential clinical applications of motilin. *Peptides.* 2023;160:170905. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170905
 76. Ulusoy E., Arslan N., Küme T., Ülgenalp A., Çirali C., Bozkaya Ö., et al. Serum motilin levels and motilin gene polymorphisms in children with functional constipation. *Minerva Pediatr (Torino).* 2021;73(5):420–5. DOI: 10.23736/S2724-5276.16.04369-X
 77. Ahmed M., Ahmed S. Functional, diagnostic and therapeutic aspects of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology Res.* 2019;12(5):233–44. DOI: 10.14740/gr1219
 78. Sessenwein J.L., Lomax A.E. Ghrelin receptors as targets for novel motility drugs. *Neurogastroenterol Motil.* 2015;27(5):589–93. DOI: 10.1111/nmo.12562
 79. Czkwianianc E., Kolejwa M., Bossowski A., Wawrusiewicz-Kurylonek N., Glowacka E., Makosiej A., et al. Ghrelin, obestatin and their receptors as well as metabotropic glutamate receptor assessment in chronic functional constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(2):203–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003124
 80. Ko B.S., Han J.H., Jeong J.I., Chae H.B., Park S.M., Youn S.J., et al. Mechanism of action of cholecystokinin on colonic motility in isolated, vascularly perfused rat colon. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(1):73–81. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.1.73
 81. John E.S., Chokhavatia S. Targeting small bowel receptors to treat constipation and diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(7):31. DOI: 10.1007/s11894-017-0573-x
 82. Beck K., Voussen B., Reigl A., Vincent A.D., Parsons S.P., Huizinga J.D., et al. Cell-specific effects of nitric oxide on the efficiency and frequency of long distance contractions in murine colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(6):e13589. DOI: 10.1111/nmo.13589
 83. Koch T.R., Carney J.A., Go L., Go V.L. Idiopathic chronic constipation is associated with decreased colonic vasoactive intestinal peptide. *Gastroenterology.* 1988;94(2):300–10. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90416-7
 84. Milner P., Crowe R., Kamm M.A., Lennard-Jones J.E., Burnstock G. Vasoactive intestinal polypeptide levels in sigmoid colon in idiopathic constipation and diverticular disease. *Gastroenterology.* 1990;99(3):666–75. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90953-x
 85. Esteban-Zubero E., López-Pingarrón L., Alatorre-Jiménez M.A., Ochoa-Moneo P., Buisac-Ramón C., Rivas-Jiménez M., et al. Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: A review. *Life Sci.* 2017;170:72–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.031
 86. Zhu L., Liu W., Alkhouri R., Baker R.D., Bard J.E., Quigley E.M., et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics.* 2014;46(18):679–86. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014
 87. Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A., Turroni F., Mangifesta M., Viappiani A., et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. *Sci Rep.* 2017;7(1):9879. DOI: 10.1038/s41598-017-10663-w
 88. Ohkusa T., Koido S., Nishikawa Y., Sato N. Gut microbiota and chronic constipation: A review and update. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:19. DOI: 10.3389/fmed.2019.00019
 89. Yu T., Ding Y., Qian D., Lin L., Tang Y. Characteristics of fecal microbiota in different constipation subtypes and association with colon physiology, lifestyle factors, and psychological status. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16:17562848231154101. DOI: 10.1177/17562848231154101
 90. Bunnett N.W. Neuro-humoral signalling by bile acids and the TGR5 receptor in the gastrointestinal tract. *J Physiol.* 2014;592(14):2943–50. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.271155
 91. Vikström Bergander L., Cai W., Klocke B., Seifert M., Pongratz I. Tryptamine serves as a proligand of the AhR transcriptional pathway whose activation is dependent of monoamine oxidases. *Mol Endocrinol.* 2012;26(9):1542–51. DOI: 10.1210/me.2011-1351
 92. Obata Y., Castaño A., Boeing S., Bon-Frauches A.C., Fung C., Fallesen T., et al. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature.* 2020;578(7794):284–9. DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8
 93. Ye L., Bae M., Cassilly C.D., Jabba S.V., Thorpe D.W., Martin A.M., et al. Enteroendocrine cells sense bacterial tryptophan catabolites to activate enteric and vagal neuronal pathways. *Cell Host Microbe.* 2021;29(2):179–96.e9. DOI: 10.1016/j.chom.2020.11.011
 94. Cherbut C., Ferrier L., Rozé C., Anini Y., Blottière H., Lecannu G., et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am J Physiol.* 1998;275(6):G1415–22. DOI: 10.1152/ajpgi.1998.275.6.G1415
 95. Ghoshal U.C., Srivastava D., Misra A. A randomized double-blind placebo-controlled trial showing rifaximin to improve constipation by reducing methane production and accelerating colon transit: A pilot study. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(5):416–23. DOI: 10.1007/s12664-018-0901-6
 96. Attaluri A., Jackson M., Valestin J., Rao S.S.C. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1407–11. DOI: 10.1038/ajg.2009.655
 97. Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю., Косюра С.Д., Чукина М.А. Клинические аспекты применения лактулозы в практике гастроэнтеролога. *Трудный пациент.* 2012;4:37–42. [Fedorov I.G., Ilchenko L.Y., Kosyura S.D., Chichkina M.A. Clinical aspects of lactu-

- lose use in gastroenterologist practice. *Difficult Patient*. 2012;4:37–42. (In Russ.).
98. *Лопаткина Т.Н., Кудлинский И.С.* Лактулоза (Дюфалак) в лечении печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. *Фарматека*. 2012;7:12–7. [*Lopatkina T.N., Kudlinsky I.S.* Lactulose (Duphalac) in the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Farmateka*. 2012;7:12–7. (In Russ.)].
99. *Ruszkowski J., Witkowski J.M.* Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe*. 2019;59:100–6. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.06.002
100. *Chu N., Ling J., Jie H., Leung K., Poon E.* The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:956203. DOI: 10.3389/fendo.2022.956203
101. *Karakan T., Tuohy K.M., Janssen-van Solingen G.* Low-dose lactulose as a prebiotic for improved gut health and enhanced mineral absorption. *Front Nutr*. 2021;8:672925. DOI: 10.3389/fnut.2021.672925
102. *Tuohy K.M., Ziemer C.J., Klinder A., Knöbel Y., Pool-Zobel B.L., Gibson G.R.* A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota. *Microb Ecol Health Dis*. 2002;14(3):165–73. DOI: 10.1080/089106002320644357
103. *Collins S.L., McMillan A., Seney S., van der Veer C., Kort R., Sumarah M.W., et al.* Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a lactobacillus-dominated vaginal microbiota. *Appl Environ Microbiol*. 2018;84(5):e02200–17. DOI: 10.1128/AEM.02200-17

Сведения об авторах

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: galagudza@almazovcentre.ru; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

Успенский Юрий Павлович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: uspenskiy65@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6434-1267>

Фоминых Юлия Александровна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: jaf@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Бутко Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: prof.butko@mail.ru; 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>

Information about the authors

Michael M. Galagudza — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science; Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor at the Department of Pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: galagudza@almazovcentre.ru; 197341, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

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

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.
Contact information: jaf@mail.ru; 194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Dmitriy Y. Butko — Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.
Contact information: prof.butko@mail.ru; 194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>

Поступила: 21.09.2023 Принята: 01.12.2023 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 21.09.2023 Accepted: 01.12.2023 Published: 30.06.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>
UDC 612.367-008.14



Pathogenesis of Disorders of the Motor Function of the Large Intestine in Functional Constipation

Michael M. Galagudza^{1,2}, Yury P. Uspenskiy^{2,3*}, Yulia A. Fominykh^{2,3}, Dmitry Yu. Butko³

¹ *Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation*

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

³ *Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation*

Aim: to analyze the scientific literature on the role of various factors in the mechanisms of development of functional constipation and to summarize the current data on its leading pathogenetic mechanisms.

Key points. Constipation occurs in 15 % of the adult population in the world and leads to a significant decrease in the quality of life, and in combination with some other symptoms may indicate the presence of an organic pathology of the gastrointestinal tract. The pathogenetic basis of functional constipation (FC) with slow intestinal transit is a decrease in colonic motor function, which is confirmed by the results of high-resolution manometry. FC is characterized by disturbances in such motor patterns of the colon as low and high amplitude propagating contractions, segmental non-propagating contractions, and general increases in pressure. The main FC mechanisms associated with neurogenic dysregulation include impaired function of the gray and white matter of the brain, as well as an increase in the tone of the sympathetic nervous system with a concomitant decrease in the influence of cholinergic nerves innervating the large intestine. A key role in the FC development belongs to a decrease in the pool of interstitial cells, which play the role of an intestinal pacemaker, due to slowing of their self-renewal. FC-associated changes in the enteric nervous system include a relative excess of the contribution of inhibitory influences and a decrease in the activity of cholinergic and serotonergic neurons that stimulate intestinal motility. A certain role in the occurrence of reduced motor function of the colon may have an imbalance in the production of intestinal hormones synthesized by enteroendocrine cells, namely, a deficiency of motility stimulants, which include motilin, gastrin, ghrelin and cholecystokinin, as well as a relative excess of hormones that suppress motility (somatostatin and vasoactive intestinal polypeptide). Changes in the composition of the intestinal microbiota can also contribute to the FC occurrence, which is associated with a dysfunction of the metabolite profile produced by intestinal bacteria.

Conclusions. Functional constipation is a classic multifactorial disease, in the etiology of which the adverse effects of the genotype are combined with multiple acquired risk factors. A more complete understanding of the molecular mechanisms of the FC development can serve as the basis for the emergence of new effective treatments for this common pathology.

Keywords: colonic motor function, functional constipation, slow transit constipation, high amplitude propagating contractions, intestinal hormones, enteric nervous system, intestinal microbiota

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest; the work was carried out within the framework of State Assignment No. 122041400266-8 "The role of iron in the progression and metastasis of experimental tumors".

For citation: Galagudza M.M., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A., Butko D.Yu. Pathogenesis of Disorders of the Motor Function of the Large Intestine in Functional Constipation. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):24–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>

Патогенез нарушений моторной функции толстой кишки при функциональном запоре

М.М. Галагудза^{1,2}, Ю.П. Успенский^{2,3*}, Ю.А. Фоминых^{2,3}, Д.Ю. Бутко³

¹ *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

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

³ *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Цель обзора: представить современные данные о ведущих звеньях патогенеза функционального запора.

Основные положения. Запор встречается у 15 % взрослого населения в мире и приводит к значимому снижению качества жизни, а в сочетании с некоторыми другими симптомами может свидетельствовать о наличии органической патологии желудочно-кишечного тракта. Патогенетической основой функционального запора (ФЗ) с медленным кишечным транзитом является снижение моторной функции толстой кишки, которое подтверждается результатами манометрии высокого разрешения. ФЗ характеризуется нарушениями таких

моторных паттернов толстой кишки, как низко- и высокоамплитудные пропульсивные сокращения, сегментарные непропульсивные сокращения и общее повышение давления. Основные механизмы ФЗ, связанные с нейрогенной дисрегуляцией, включают нарушение функции серого и белого вещества головного мозга, а также повышение тонуса симпатической нервной системы при сопутствующем уменьшении влияния холинэргических нервов, иннервирующих толстую кишку. Значимая роль в развитии ФЗ принадлежит уменьшению пула интерстициальных клеток, играющих роль кишечного водителя ритма, вследствие нарушения процесса их самообновления. Сопутствующие ФЗ изменения в энтеральной нервной системе включают относительное превышение вклада тормозных влияний и уменьшение активности холинэргических и серотонинэргических нейронов, стимулирующих кишечную моторику. Определенное значение в возникновении сниженной моторной функции толстой кишки может иметь дисбаланс выработки кишечных гормонов, синтезируемых энтероэндокринными клетками, а именно, дефицит стимуляторов моторики, к которым относятся мотилин, гастрин, грелин и холецистокинин, а также относительный избыток гормонов, подавляющих моторику (соматостатин и вазоактивный интестинальный полипептид). Изменения состава кишечной микрофлоры также могут способствовать возникновению ФЗ, что связано с нарушением профиля метаболитов, продуцируемых кишечными бактериями.

Заключение. ФЗ представляет собой классическое мультифакториальное заболевание, в этиологии которого неблагоприятные влияния генотипа сочетаются с множественными приобретенными факторами риска. Более полное понимание молекулярных механизмов развития ФЗ может послужить основой для появления новых эффективных методов лечения этого распространенного заболевания.

Ключевые слова: моторная функция толстой кишки, функциональный запор, запор с медленным транзитом, высокоамплитудные пропульсивные сокращения, кишечные гормоны, энтеральная нервная система, кишечная микробиота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов; работа выполнена в рамках государственного задания № 122041400266-8 «Роль железа в прогрессии и метастазировании экспериментальных опухолей».

Для цитирования: Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Бутко Д.Ю. Патогенез нарушений моторной функции толстой кишки при функциональном запоре. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):24–37. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-24-37>

Introduction

The prevalence of constipation in the adult population in most countries of the world is estimated at 15 % [1], but in people over 60 years of age it has increased to 33 % [2]. At the same time, constipation cannot be considered a manifestation of normal aging [3]. According to epidemiological studies, constipation is the fifth most common symptom of gastrointestinal dysfunction [4]. Constipation results in significant economic losses. In the United States alone, approximately \$800 million is spent annually on laxatives [5]. Much more is spent on complex diagnostic tests, hospitalization and surgical treatment. The classification of constipation according to its etiology includes two variants – primary and secondary. The most common is primary or functional constipation (FC), in which there is no organic disease of the gastrointestinal tract or other systems that could lead to constipation [6]. Traditionally, all cases of FC are classified into three groups: constipation with normal intestinal transit, delayed transit, and pelvic floor dysfunction [1]. Classification of FC by intestinal transit time is generally very tentative, since at least 40 % of patients with normal transit actually have colonic motor dysfunction [7]. On the other hand, some

patients with delayed transit have normal fasting colonic motility and a normal response to food intake and bisacodyl. Nevertheless, according to classical ideas, a decrease in colonic motility is the main link in the pathogenesis of delayed transit constipation [8]. Decreased secretory function, manifested by decreased mucus production by goblet cells and mucus glands, and decreased secretion of anions and water by colonocytes, may be of some, albeit secondary, importance [9]. Under both physiologic and pathologic conditions, colonic motility is influenced by many different internal and external factors. These include neurogenic influences, largely related to the function of the central nervous system, as well as those mediated by the stimulatory action of the parasympathetic nervous system and the inhibitory influence of the sympathetic nervous system [10]. Very important is the enteric nervous system (ENS), which is a set of neurons and glial cells whose cell bodies are located directly in the intestinal wall. However, it should be noted that the completely denervated intestine retains motor activity due to a myogenic response [11]. Motility is stimulated by bile acids and many intestinal and extra-intestinal hormones [9]. Metabolites of the intestinal microbiota, whose relationships with the host organism are considered in the context of the concept of the

“microbiota – gut – brain” axis, are also important in the regulation of colonic motor function [12]. Motility disorders can be associated with changes in the composition of the diet in the form of a relative deficit of non-digestible fiber in it and with the use of various drugs. This review analyzes the scientific literature on the role of various factors in the mechanisms of FC development.

Patterns of colonic motor activity and its impairment in FC

The first translational Consensus on terminology and definitions in the field of colonic motor function [13], according to which seven colorectal motor patterns are currently distinguished in humans (Table), played an important role in harmonizing general ideas about the types of colonic motor activity. It is useful to identify four motor patterns that, according to data from clinical studies, are characterized by significant changes in FC. These include 1) one-step pressure increases [14]; 2) segmental non-propulsive contractions, which do not increase in FC after ingestion [15]; 3) low amplitude propagating contractions (LAPCs), which have been shown to decrease in intensity or frequency in some studies [16]; 4) high amplitude propagating contractions (HAPCs), which have been shown to decrease in intensity or frequency in FC in the vast majority of studies [8, 17]. HAPCs occur spontaneously or under the influence of intestinal distention and chemical agents in the cecum and extend into the descending colon, sigmoid colon and rectum (approximately 5 % of cases). They are accompanied by the transit of intestinal contents over a considerable distance and are associated with relaxation of the internal anal sphincter, and precede defecation. Assessment of HAPC frequency and amplitude by high-resolution manometry can be used to diagnose various disorders of colonic motility, as there is evidence of increased HAPC frequency in irritable bowel syndrome (IBS) with diarrhea [19]. Recent studies using high-resolution manometry have attempted to further subdivide delayed transit constipation into subtypes using criteria such as the presence of spontaneous and neostigmine-induced HAPCs, the presence of LAPCs, and a preserved motility response to awakening and feeding [20]. The authors identified four subtypes of delayed transit constipation, with the most common third subtype characterized by the absence of HAPCs, preservation of LAPCs, and decreased motor response to waking and food intake. The rarest and most severe variant of delayed transit constipation, occurring in 5 % of cases, develops in the complete absence of HAPCs and LAPCs, including in response to waking and feeding.

Three groups of methods are currently used in clinical and research practice to assess colonic motor function in humans:

1. Methods of assessing colonic motor function by intestinal transit time include: scintigraphic assessment of intestinal transit time, in which transit is assessed by the dynamics of brightness of indium-labeled carbon particles immersed in a polymer capsule [21]; use of dynamic observation of the passage of orally administered radiopaque contrast markers [22]; use of the SmartPill telemetric capsule, which contains autonomous pressure, temperature, and pH sensors [23]. The passage of the capsule through the gastrointestinal tract allows real-time or retrospective evaluation of not only intestinal transit time, but also elements of motor and secretory function.

2. Methods of assessing colonic motor function by intraluminal pressure are the most common and informative and include high-resolution manometry and barostat application. The technique of colonic manometry has undergone significant technical improvements in recent years due to the closer placement of fiber optic pressure sensors on the catheter (the distance between adjacent sensors is 10 mm) [17]. Modern high-resolution manometry allows evaluation of a number of characteristics of the propagating wave of colonic contraction, including amplitude, velocity, direction, and area of propagation from the point of origin to the point of attenuation. Manometry is complemented by the barostat technique, which is a hollow polyethylene balloon in which a constant pressure is maintained, and the volume of fluid or air is varied according to the severity of intestinal contractile activity [24]. Unlike manometry, the barostat allows measurement of the volume – pressure relationship and recording of basal intestinal tone and wall relaxation but does not allow assessment of the spatial character of contraction wave propagation [25].

3. Visualization methods to assess the colonic motor function, among which magnetic resonance imaging (MRI) has dominated until recently. MRI is particularly important for the diagnosis of defecation disorders, as there are characteristic signs of paradoxical contraction of the anus muscles and absence of rectal contraction [26]. Currently, MRI is also used to assess the axial movement of colonic contents, the volume of the contents, and the velocity of its transit [27]. Although the duration of a dynamic MRI acquisition can theoretically be unlimited, in practice it is limited to a rather short time interval (5–30 min) due to both economic considerations and patient discomfort. For these reasons, MRI can only be considered as an adjunct method to assess colonic motility,

Table. Patterns of motor activity of the large intestine and their disturbances in functional constipation
Таблица. Паттерны моторной активности толстой кишки и их нарушения при функциональном запоре

Motor pattern Моторный паттерн	Definition Определение	Frequency Частота	Modulation Модуляция	Change with constipation Изменение при запоре
Immediate increase in pressure Одновременное повышение давления	Simultaneous increase in pressure in various parts of the colon Одновременное повышение давления в различных отделах толстой кишки	1–2 cycles per minute 1–2 цикла в мин	Increased after waking up and eating Усиление после пробуждения и приема пищи	Reduced for constipation with slow transit Снижение при запоре с медленным транзитом
Pressure change at the haustra boundary Изменение давления на границе гаустр	Rhythmic increase in pressure at one point or at several points at a distance of 4–5 cm Ритмичное повышение давления в одной точке или в нескольких точках на расстоянии 4–5 см	3 cycles per minute 3 цикла в мин	No data Нет данных	No changes Нет изменений
Intra-gaustal activity Интрагаустральная активность	Waves of contraction propagating in both directions Волны сокращения, распространяющиеся в обоих направлениях	3 cycles per minute 3 цикла в мин	Increased after eating Усиление после приема пищи	No changes Нет изменений
Segmental non-propulsive contractions Сегментарные непропульсивные сокращения	Rhythmic contractions propagating in an ortho- or retrograde direction Ритмичные сокращения, распространяющиеся в орто- или ретроградном направлении	2–6 cycles per minute 2–6 циклов в мин	Increased after eating Усиление после приема пищи	No gain after eating Отсутствие усиления после приема пищи
Slow retrograde contractions Медленные ретроградные сокращения	Slow (< 0.5 cm/s) retrograde contractions with reach > 40 cm Медленные (< 0,5 см/с) ретроградные сокращения с захватом > 40 см	Do not repeat Не являются повторными	Do not change Не изменяются	No data Нет данных
Low amplitude propulsive contractions Низкоамплитудные пропульсивные сокращения	Isolated propulsive contractions > 1 min apart Изолированные пропульсивные сокращения с интервалом > 1 мин	Do not repeat Не являются повторными	Increased after waking up and eating Усиление после пробуждения и приема пищи	Either no change or decrease Отсутствие изменения либо снижение
High amplitude propulsive contractions Высокоамплитудные пропульсивные сокращения	Waves of peristalsis (> 75 mmHg) involving more than 20 cm of bowel, associated with defecation Волны перистальтики (> 75 мм рт. ст.) с захватом более 20 см кишки, ассоциированные с дефекацией	Can repeat (4–23 times a day) Могут быть повторными (4–23 раза в сут.)	Increased after waking up and eating Усиление после пробуждения и приема пищи	Significant decrease Значимое снижение

but not as an alternative to high-resolution manometry. In 2023, the first attempt was made to use abdominal ultrasound (AUS) to assess colonic motility in healthy volunteers [28]. AUS allows the acquisition of 4–5 cm of colon length, i.e. 2–4 haustra are analyzed. Software identifies the edges of the haustra and measures the change in distance between them. Using this approach, segmental non-propulsive contractions with a frequency of 2–6 cycles per minute have been characterized. Rarer phenomena associated with spontaneous motor activity are not visualized by AUS. The advantages of AUS for the assessment of motility include non-invasiveness, no need for sedation, and cost-effectiveness.

Thus, improvements in technology have provided researchers with a wide arsenal of instrumental methods that allow reliable verification of colonic motor dysfunction in FC. Among these methods, high-resolution manometry is the leader in terms of “diagnostic value/economic costs” ratio. The most urgent task for the coming years is the standardization of measurements and the development of universal recommendations for the interpretation of their results, which should provide basis for multicenter studies.

Mechanisms of intestinal motility disorders in FC

The decrease in the frequency of occurrence, as well as the decrease in the amplitude of propulsive contractions of the muscular layer of the colonic wall, which is the basis of the development of constipation with delayed transit, can be caused by various mechanisms. Reduction of motor function can be mediated by dysfunction of higher integrative circuits of the central nervous system, sympathovagal imbalance and morphofunctional disorders of the ENS. No less important are changes in the level of production or receptor signaling of hormones that affect the contractile colonic function. Changes in the composition of the intestinal microbiota associated with individual genotype, sex, age, and various modifiable factors also have an indirect effect on colonic motility. The main pathogenetic factors involved in the development of colonic hypokinesia are discussed below.

Central and autonomic regulation disorders

The neurogenic regulation of the colonic motor function is based on a hierarchical principle, according to which the highest coordination is performed by the cerebral cortex and subcortical nuclei, and the central and peripheral structures of the autonomic nervous system, as well as the ENS, act as subordinate parts of regulation, although endowed with considerable autonomy. Disorders at any of these levels can contribute to a decrease

in the normal colonic motor activity and, consequently, to the occurrence of FC. The tremendous advances in neuroimaging techniques in recent years have provided unique opportunities to detect structural and functional brain changes in patients with FC [29]. For example, resting-state functional MRI has allowed us to associate the presence of FC with disorders in the function of parts of the brain responsible for emotional perception, namely the anterior insula, orbitofrontal cortex, dorsal anterior cingulate cortex, and hippocampus [30]. The work of L. Liu et al. using resting-state functional MRI in combination with graph theory showed that patients with FC are characterized by a decrease in functional connectivity of the brain, mainly between the thalamus, rostral anterior cingulate cortex, and supplementary motor area [31]. These dysfunctions are accompanied by subtle morphological changes in certain parts of the brain that may be associated with differences in white matter microstructure [32]. In particular, high-resolution MRI revealed morphometric differences from controls in areas of the brain responsible for emotion processing, error detection mechanisms, and control of motor function in FC patients [33]. A recent study using voxel-based morphometry and MR tractography showed that there is a significant change in brain gray matter volume in areas such as the anterior cingulate cortex, left insula, and right middle frontal gyrus [34]. Using functional MRI, graph theory, and functional connectivity analysis, X. Yu et al. (2023) identified disorders in the visual and somatosensory neural networks of the brain, as well as the passive mode neural network of the brain in patients with FC [35]. It is obvious that an in-depth analysis of the neurophysiological dysfunctions that occur in FC may become the basis for the development of personalized treatment schemes in the future.

Direct innervation of the colon is carried out by branches of the vagus nerve, as well as the lumbar internal and pelvic nerves. The “external” colonic innervation, which is different from the “internal” ENS, is carried out by the pre- and postganglionic fibers of the autonomic nervous system, which are part of the above-mentioned mixed nerves. Classical physiological experiments have shown that the influences of the sympathetic and parasympathetic nervous systems on colonic motor function are antagonistic, which is also true for most other visceral functions [36]. The central part of the sympathetic nervous system is represented by neurons of hypothalamic nuclei located along the lamina terminalis (subfornical organ, median preoptic nucleus, vascular organ of the lamina terminalis). Neurons of the above

structures form connections with the paraventricular nucleus, which integrates information from these and other sources and influences preganglionic neurons of the lateral intermediate nucleus of the spinal cord both directly and through the rostral ventrolateral medulla [37]. The axons of neurons of the lateral intermediate nucleus of the spinal cord transiently pass through the ganglia of the lumbar portion of the sympathetic chain and further enter the lumbar innominate nerve [38]. These fibers switch to postganglionic fibers in the 2nd order ganglia, which are part of the superior and inferior mesenteric nerve plexuses. Transection of sympathetic nerves innervating the colon, as well as pharmacological blockade of alpha-adrenergic receptors, results in increased motor function [39]. In contrast, stimulation of pre- and postganglionic sympathetic fibers suppresses spontaneous colonic contractions [40].

The anatomical organization of the parasympathetic innervation of the colon includes a central part represented by neurons located in the dorsal motor nucleus of the vagus nerve (in the medulla oblongata) and in the sacral portion of the spinal cord [41]. Preganglionic parasympathetic fibers pass within the vagus and pelvic nerves and reach the cell bodies of cholinergic neurons that are part of the ENS. Transmission at these junctions is mediated by H-cholinoreceptors and inhibited by ganglion blockers. Experimentally, bilateral transection of the pelvic nerve leads to a decrease in colonic tone and a decrease in its spontaneous motor activity. Thus, in this case, there is a complete absence of HAPCs and bolus defecation in dogs, which is replaced by the defecation of individual small fecal lumps [42]. Bilateral pelvic nerve transection in rats is associated with an increase in intestinal transit time for the first 3 days, followed by partial recovery, which may be explained by a compensatory increase in the expression of transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) [43] and serotonin 5-HT₃ receptors [44] in the intestinal mucosa. Clinically, pelvic nerve branch injury may occur after pelvic surgery, especially hysterectomy, and after complicated labor. There is convincing evidence that in some cases severe constipation is associated with impaired parasympathetic colon innervation [45, 46]. Electrical stimulation of the pelvic nerve in cats is associated with a marked increase in propagating peristalsis with evacuation of the colonic contents [47]. It is important to note that the prokinetic effect of stimulation of parasympathetic fibers within the pelvic nerve is significantly reduced by simultaneous stimulation of the lumbar innominate nerve [48]. These data suggest that sympathetic nerves exert an inhibitory effect on colonic

motility by suppressing tonic excitatory parasympathetic activity.

Thus, the “external” colonic innervation is provided by three main sources: branches of the vagus nerve, internal and pelvic nerves, and each of these pathways provides both the transmission of afferent information to the CNS and carries efferent fibers of the autonomic nervous system [49].

Role of the ENS and interstitial cells

The ENS is represented by neurons and glial cells grouped in intramural ganglia forming two main nerve plexuses, as well as nerve conduits connecting them [50]. The ENS provides a local level of neurogenic regulation of various colonic physiological functions, including secretion of mucus, water and electrolytes, contractile activity of smooth muscle cells of the intestinal wall, vascular tone and immune defense. In this case, the intermuscular plexus (Auerbach’s plexus) controls the colonic motor function to a greater extent, while the submucosal plexus (Meissner’s plexus) is responsible for controlling secretion, water absorption, and regulation of vascular tone. Since the ENS contains approximately 200 million neurons and 3–5 times as many glial cells, some authors figuratively refer to the ENS as the “intestinal brain” [51]. Despite a significant degree of functional autonomy, the ENS is under the external modulating influence of the autonomic nervous system. All the neurons that make up the ENS can be classified according to their functional specialization as afferent (sensory), interneurons, and motor (efferent) neurons. The most important physiological stimulus for activation of afferent neurons of the ENS is stretching of the colonic wall, which indicates the presence of mechanoreceptor signaling in them [52]. In addition to the neurons themselves, interstitial cells, which act as intestinal pacemakers and depolarize under the action of incoming calcium currents as a result of membrane stretching or chemical stimulation, are of key importance for adequate regulation of colonic motility [53, 54]. In recent years, two distinct subpopulations of interstitial cells have been described: interstitial cells of Cajal and cells expressing platelet-derived growth factor receptor A [55]. Interstitial cells form several plexuses, mainly in the submucosal and intermuscular layers of the intestinal wall and establish gap junctions and electrical contacts with smooth muscle cells, which, under threshold excitation, ensure the formation and propagation of the propulsive wave [56]. A decrease in the number of ENS neurons and interstitial cells in the intestinal wall is one of the most common morphological findings in FC. The first morphometric data on the decrease of interstitial cell density in the intestine of patients

with FC were obtained by C.L. He et al. (2000) [57]. It is known that the number of interstitial cells decreases with age, which may explain the significant increase in the prevalence of FC in the older age group [58]. The results obtained in recent years shed light on the possible mechanisms of the reduction of the interstitial cell pool in FC. It is possible that the leading factor is a disturbance in cell population dynamics with a predominance of programmed interstitial cell death by autophagy over self-renewal processes [59]. MicroRNA-222 and microRNA-129-3p act as epigenetic regulators of interstitial cell autophagy [59, 60].

The influence of efferent neurons of the ENS on colonic motor function is mediated by the type of neurotransmitter synthesized in each type of neuron. As in the case of hormonal regulation of motility, the neurogenic effects of the ENS are based on an antagonistic principle. The major motility-stimulating neurotransmitters are serotonin, acetylcholine, and substance P, and the major inhibitory neurotransmitters are ATP, nitric oxide, and hydrogen sulfide (Fig.). Although there are serotonergic neurons in the colon, the major amount of serotonin is not produced in the ENS but in the enterochromaffin cells, a type of enteroendocrine cells. On the other hand, serotonin secreted by enterochromaffin cells under the influence of various stimuli acts in a paracrine manner on the receptors of primary sensory cholinergic neurons of the ENS, leading to an increase in peristalsis [61]. It has been shown that ENS sensory neurons express 5-HT_{2B}, 5-HT₃, 5-HT₄, and 5-HT₇ serotonin receptors, the activation of which is accompanied by neuronal depolarization, transmission of impulses to interneurons and then to motoneurons, and culminates in the appearance of a wave of peristalsis [62]. Acetylcholine is a neurotransmitter of pre- and postganglionic neurons of the parasympathetic nervous system, as well as a large population of interneurons and motor neurons of the ENS. Interaction of acetylcholine with muscarinic cholinergic receptors on smooth muscle cells results in their depolarization and stimulation of contraction. Although no impairment of cholinergic neurotransmission in the circular layer of the colonic musculature was found in children with delayed intestinal transit, there was an impaired responsiveness to tachykinins, which are co-transmitters in the terminals of ENS motoneurons [63]. In rats, stimulation of the sacral nerve was associated with attenuation of loperamide-induced constipation symptoms by enhancing cholinergic influences on the smooth muscle layer [64]. Substance P belongs to the neuropeptide family and is expressed by ENS neurons [65]. Substance P has been shown to activate interstitial

cells via the NK1 receptor, which has a potent stimulatory effect on intestinal contractile function [66]. A number of studies have shown that in pediatric patients with inert colon, there is a decrease in the density of nerve terminals expressing substance P [67, 68]. Under physiological conditions, suppression of colonic motility is mediated by VIP-ergic and purinergic neurons, as well as by neurons that synthesize gaseous transmitters such as nitric oxide and hydrogen sulfide. For example, hydrogen sulfide inhibits the pacemaker activity of interstitial cells by reducing the inward calcium current [69] and by antagonizing cholinergic and tachykinin neurogenic stimuli [70].

A significant number of primary afferent neurons of the ENS express calcitonin gene-related peptide (CGRP). In early experimental studies, CGRP was shown to suppress peristalsis and intestinal reflexes [71]. Later, however, there was compelling evidence that CGRP-mediated signaling is important for normal peristalsis and its stimulation after a meal. In addition, migraine patients treated with CGRP receptor antagonists and antibodies against CGRP often have secondary constipation [72].

Thus, the ENS is an integral part and a kind of executive link of the complex system of neurogenic regulation of colonic motility. ENS functions in close interaction with other regulatory cell types of the intestinal wall: interstitial cells, mast cells, as well as enteroendocrine and immune cells of the mucosa. The imbalance between prokinetic and inhibitory effects of the ENS in favor of the latter plays an important role in the pathogenesis of FC. The diversity of ENS neurotransmitters and corresponding receptors provides a good basis for the development of new drugs for the treatment of FC.

The role of intestinal hormones

The intestinal mucosa contains 10 subtypes of enteroendocrine cells that are chemosensitive, have a specific distribution pattern, and secrete various intestinal hormones into the blood, some of which affect the motility of the small and large intestine [73]. Motility stimulators include motilin, gastrin, ghrelin, and cholecystokinin. Motilin is secreted by M-cells in the small intestine, acts on a specific G-protein coupled receptor on smooth muscle cells of the gastrointestinal wall, and stimulates peristalsis [74, 75]. It is known that children with FC have significantly lower plasma levels of motilin compared to healthy children, although the occurrence of genetic polymorphisms that may determine the level of hormone production does not differ between the two groups [76]. Gastrin, produced by G-cells in the antrum of the stomach, also stimulates peristalsis, but mainly in the small

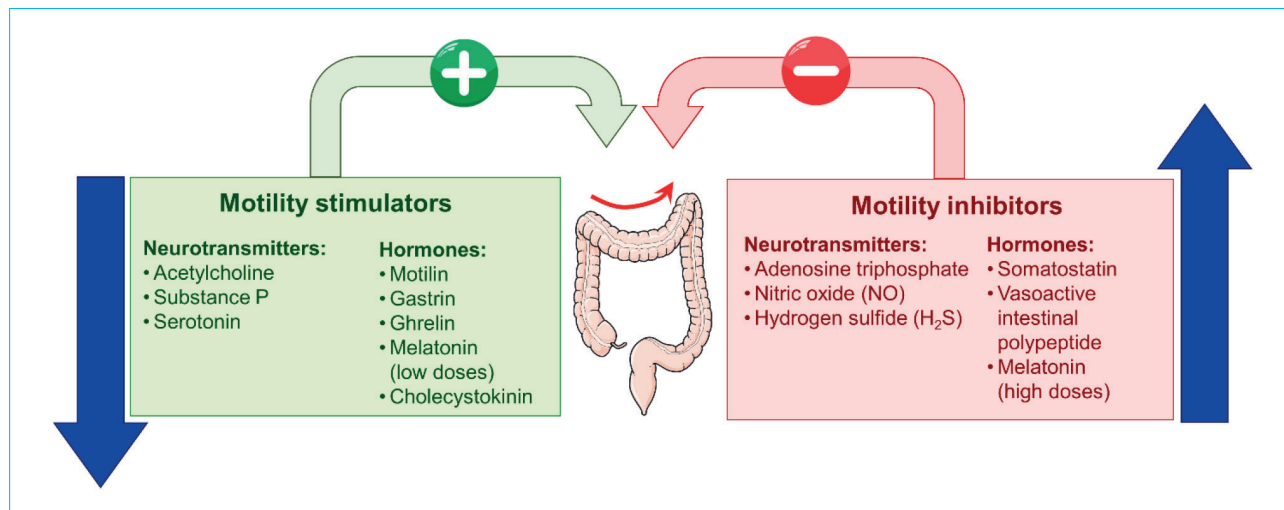


Figure. Imbalance of neurohumoral regulatory molecules as the basis for the pathogenesis of functional constipation. The pathogenesis of functional constipation can be associated with either a deficiency of stimulants or an excess of inhibitors, or, most often, a combination of these changes

Рисунок. Дисбаланс нейрогуморальных регуляторных молекул как основа патогенеза функционального запора. Патогенез функционального запора может быть связан либо с дефицитом стимуляторов, либо с избытком ингибиторов, либо, чаще всего, с сочетанием этих изменений

intestine [77]. Ghrelin, which is also produced in the stomach, plays an important role in the stimulation of intestinal motility. The mechanism of prokinetic action of ghrelin is related to activation of receptors on neurons of the lateral intermediate nucleus of the spinal cord in its lumbosacral region, which activates ENS neurons and causes propagating peristalsis [78]. Pharmacological activation of central ghrelin receptors improves the clinical course of constipation in Parkinson's disease and spinal cord injury [78]. Children with FC have lower blood levels of ghrelin, and a strong inverse correlation has been found between ghrelin concentration and intestinal transit time [79]. Cholecystikinin is produced by I-cells in the duodenum and jejunum. Most studies have shown that cholecystikinin stimulates intestinal motility via the response regulator SSK1, although the prokinetic effect of cholecystikinin is partially mediated by the peptide YY [80]. The effects of intestinal hormones that stimulate motility are normally counterbalanced by the effects of peristaltic inhibitors, which include somatostatin and vasoactive intestinal polypeptide (VIP). Somatostatin is secreted by D-cells in the stomach, pancreas and small intestine and further inhibits secretion and motility in the small and large intestine [81]. Data on blood somatostatin levels in patients with FC are currently lacking. The second most important hormonal inhibitor of intestinal motility is VIP, which is produced in the intestine, pancreas and brain. The effect of VIP on

smooth muscle cells of the gastrointestinal wall is NO-dependent and is mediated by an increase in cytoplasmic cyclic guanosine monophosphate levels [82]. It has been repeatedly noted that the VIP levels in the colonic wall is reduced in chronic constipation [68, 83, 84], which may have an important pathogenetic significance. It should be emphasized that the attribution of some of the above-mentioned substances only to intestinal hormones is rather conditional, since, for example, VIP is both a hormone and a neurotransmitter. Although melatonin is not an intestinal hormone, there is evidence for its effect on colonic motility. Low doses of melatonin have a stimulating effect on motility, while higher doses inhibit it [85]. Thus, all hormones that affect gastrointestinal motility can be divided into stimulators and suppressors. Increased production of suppressors and/or deficiency of stimulators may play an important role in the mechanism of GI motility development.

Disorders of the intestinal microbiota

In recent years, due to the decreasing cost of sequencing methods, studies describing the composition of the intestinal microbiota in patients with FC compared to healthy individuals have begun to appear [86, 87]. Despite some discrepancies in the results of individual studies, in general, changes in the composition of the intestinal microbiota in FC are characterized by a decrease in the number of beneficial bacteria (e.g., *Lactobacilli* and *Bifidobacteria*) with a

simultaneous decrease in total biodiversity and an increase in the representation of pathobionts [88]. The work of T. Yu et al. attempted to characterize enterotypes in constipation with normal and delayed transit compared to controls [89]. It was shown that only patients with delayed transit had lower numbers of *Bacteroides* in the intestinal microbiota and lower plasma butyrate levels than controls. However, the available clinical data do not yet allow a clear interpretation of the results in terms of a causal relationship between changes in the microbiome composition and the occurrence of FC. It is possible that in some cases changes in the microbiota are secondary, for example as a result of increased proliferation of slowly renewing intestinal bacterial species with prolonged intestinal transit time. Of great interest are the molecular mechanisms of the influence of the intestinal microbiota on the colonic motor function. Several microbial metabolites act as mediators, of which bile acids (BAs), short-chain fatty acids (SCFAs), tryptamine, indoles and methane are the most actively discussed in this context. Since it is bacterial 7 α -dehydroxylase that converts primary BAs to secondary BAs, the activity of the intestinal microbiota may influence the composition and levels of BAs in the intestinal lumen and blood. BAs activate the G protein-coupled bile acid receptor 1 (TGR5) on enterochromaffin cells of the colonic mucosa, resulting in the release of serotonin, which has a potent prokinetic effect through stimulation of 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors on ENS neurons [90]. Tryptamine is produced from tryptophan by certain species of intestinal bacteria and binds to the aryl hydrocarbon receptor (AhR) on intestinal cells [91]. Since intestinal microflora can induce AhR expression in intramural neurons, this contributes to the enhanced effects of tryptamine on these neurons and activation of motility [92]. In addition, indole derivatives are formed from tryptophan under the action of intestinal microflora enzymes, including indoxyl sulfate, the main producers of which are bacteria of the genera *Bacteroides* and *Blautia*. Indoles activate TRPA1 on enterochromaffin cells and promote the serotonin release from these cells [93]. Thus, tryptophan metabolites, the levels of which depend on the composition of the microbiota, may have an important stimulatory effect on colonic peristalsis. The role of SCFAs in the regulation of colonic motility is currently poorly understood. There is evidence that SCFAs have a stimulatory effect on motility mediated by the release of glucagon-like peptide-1 and peptide YY from enteroendocrine cells [94]. The metabolites of the intestinal microflora include motility inhibitors, one of which is methane. Methanogenic

bacteria, such as *Methanobrevibacter smithii*, are overrepresented in patients with FC [95], and the level of methane production, as determined by the hydrogen-methane breath test, is associated with intestinal transit time in patients with chronic constipation [96]. A course of antibiotic therapy directed against methanogenic bacteria resulted in improvement in patients with irritable bowel syndrome with constipation [96]. Intestinal dysbiosis associated with increased methane production and/or decreased production of BAs, SCFAs, and tryptophan metabolites may contribute to the development of FC.

Pathogenetic rationale for the efficacy of lactulose in functional constipation

Treatment and prevention of constipation is a change in lifestyle, including physical activity, correction of diet with the use of foods rich in fiber. If ineffective, drug therapy is carried out with the prescription of fiber, as well as laxatives. Special preference is given to osmotic laxatives, among them the most studied is lactulose.

Lactulose is a synthetic disaccharide composed of galactose and fructose. Lactulose is a unique drug due to the diversity of its effects and the multidirectional nature of its action. Lactulose is widely used in the treatment of FC and constipation associated with irritable bowel syndrome, diverticular disease, and cystic fibrosis [97]. In addition to its primary laxative effect, lactulose is used in hepatic encephalopathy because it reduces the formation and absorption of ammonia [98]. There are also studies demonstrating the benefit of lactulose in chronic kidney disease (by reducing uremic toxins) and diabetes mellitus [99, 100]. Data on the increase in calcium absorption with the use of lactulose determine its importance in increasing bone density, especially in pediatric and elderly patients [101].

Upon entering the digestive tract, the absorption of lactulose is less than 1 % of the administered dose, so in the colon, the majority of the laxative drug undergoes fermentation by the intestinal microbiota [101]. In this case, there is an increase in the osmotic effect with an increase in intraluminal gas formation, changes in the consistency and quantity of fecal masses, which increases intestinal peristalsis, causing a laxative effect in patients with constipation.

Lactulose has been shown to have a prebiotic effect, depending on the dose and the patient's constitution. Low doses (2–5 g per day) improve the intestinal microbiota by stimulating the growth of beneficial microflora. On average, the prebiotic nature of lactulose has been demonstrated at a dose of 10 g per day [101, 102]. An increase in the abundance of *Bifidobacterium* and

Lactobacillus with an increase in the production of beneficial metabolites (SCFAs) has been confirmed, while bacteria of the genera *Prevotella* and *Ruminococcus*, as well as some pathogenic strains, were inhibited [101, 103]. For example, low-dose lactulose supplementation improves the colonic microbiota in patients with chronic liver disease, including the cirrhotic stage, by reducing *Clostridium difficile* [101]. Changes in the microbiome after lactulose administration have been observed in patients with different body mass indexes. In normal or underweight patients, lactulose treatment promotes the growth of *Bacteroides* and *Parabacteroides*, with decreased growth of these microorganisms in obese individuals. Growth of *Faecalibacterium* spp. and *Dorea* spp. was observed in obese patients in contrast to normal weight patients [101]. In a recent study by S.L. Collins et al. (2018), the disaccharide lactulose was also found to prevent vaginal dysbiosis by promoting the growth of lactobacilli [103].

The use of lactulose along with lifestyle changes improves the course of FC and improves the quality of life of patients. The recommended dose of lactulose for the treatment of constipation is 15–45 mL per day, the maintenance dose is 15–30 mL per day. The effect occurs within a few days, but if there is no effect, it is recommended to increase the dose of the drug [97].

Thus, lactulose has pleiotropic effects, which makes the prescription of this drug effective and

safe not only as a treatment for constipation, but also to restore the microbiome of the colon and, as a consequence, to prevent diseases of various organs and systems.

Conclusion

Functional constipation is a classic multifactorial disease, in the etiology of which adverse influences of genotype are combined with multiple acquired risk factors. The main pathogenetic mechanisms of FC associated with neurogenic dysregulation include dysfunction of the gray and white matter of the brain, as well as an increase in the tone of the sympathetic nervous system with a concomitant decrease in the influence of cholinergic nerves innervating the colon. A key role in the development of functional constipation belongs to a decrease in the pool of interstitial cells that play the role of intestinal pacemakers. Changes in the ENS are associated with a relative excess of the contribution of inhibitors (ATP, NO, H₂S) and a decrease in the activity of neurons stimulating colonic motility (acetylcholine, substance P, serotonin). Changes in the composition of the intestinal microbiota may also contribute to functional constipation, which is associated with an impaired profile of metabolites produced by intestinal bacteria. A better understanding of the molecular mechanisms of functional constipation may provide the basis for new effective treatments of this common pathology.

References / Литература

1. Bharucha A.E., Lacy B.E. Mechanisms, evaluation, and management of chronic constipation. *Gastroenterology*. 2020;158(5):1232–49.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.034
2. Forootan M., Bagheri N., Darvishi M. Chronic constipation: A review of literature. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10631. DOI: 10.1097/MD.00000000000010631
3. De Giorgio R., Ruggeri E., Stanghellini V., Eusebi L.H., Bazzoli F., Chiarioni G. Chronic constipation in the elderly: A primer for the gastroenterologist. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:130. DOI: 10.1186/s12876-015-0366-3
4. Almaro C.V., Ballal M.L., Chey W.D., Nordstrom C., Khanna D., Spiegel B.M.R. Burden of gastrointestinal symptoms in the United States: Results of a nationally representative survey of over 71,000 Americans. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1701–10. DOI: 10.1038/s41395-018-0256-8
5. Faigel D.O. A clinical approach to constipation. *Clin Cornerstone*. 2002;4(4):11–21. DOI: 10.1016/s1098-3597(02)90002-5
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Полужктова Е.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению взрослых пациентов с хроническим запором. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(3):75–83. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S., Poluektova Y.A., Baranskaya Y.K., et al. Diagnostics and treatment of chronic constipation in adults: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(3):75–83. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-75-83
7. Ravi K., Bharucha A.E., Camilleri M., Rhoten D., Bakken T., Zinsmeister A.R. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology*. 2010;138(1):89–97. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.07.057
8. Dinning P.G., Smith T.K., Scott S.M. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2009;21 Suppl 2(Suppl 2):20–30. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01401.x
9. Zhao Q., Chen Y.Y., Xu D.Q., Yue S.J., Fu R.J., Yang J., et al. Action mode of gut motility, fluid and electrolyte transport in chronic constipation. *Front Pharmacol*. 2021;12:630249. DOI: 10.3389/fphar.2021.630249
10. Ishikawa M., Mibu R., Iwamoto T., Konomi H., Oohata Y., Tanaka M. Change in colonic motility after extrinsic autonomic denervation in dogs. *Dig Dis Sci*. 1997;42(9):1950–6. DOI: 10.1023/a:1018827613809
11. Mawe G.M., Sanders K.M., Camilleri M. Overview of the enteric nervous system. *Semin Neurol*. 2023;43(4):495–505. DOI: 10.1055/s-0043-1771466
12. Carabotti M., Scirocco A., Maselli M.A., Severi C. The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203–9.
13. Corsetti M., Costa M., Bassotti G., Bharucha A.E., Borrelli O., Dinning P., et al. First translational consensus

- on terminology and definitions of colonic motility in animals and humans studied by manometric and other techniques. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):559–79. DOI: 10.1038/s41575-019-0167-1
14. Corsetti M., Pagliaro G., Demedts I., Deloove E., Gevers A., Scheerens C., et al. Pan-colonic pressurizations associated with relaxation of the anal sphincter in health and disease: A new colonic motor pattern identified using high-resolution manometry. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(3):479–89. DOI: 10.1038/ajg.2016.341
 15. Bassotti G., de Roberto G., Castellani D., Sediari L., Morelli A. Normal aspects of colorectal motility and abnormalities in slow transit constipation. *World J Gastroenterol*. 2005;11(18):2691–6. DOI: 10.3748/wjg.v11.i18.2691
 16. Rao S.S.C., Sadeghi P., Beatty J., Kavlock R. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. *Am J Gastroenterol*. 2004;99(12):2405–16. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.40453.x
 17. Dinning P.G. A new understanding of the physiology and pathophysiology of colonic motility? *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(11):e13395. DOI: 10.1111/nmo.13395
 18. Bharucha A.E. High amplitude propagated contractions. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(11):977–82. DOI: 10.1111/nmo.12019
 19. Clemens C.H.M., Samsom M., Van Berge Henegouwen G.P., Smout A.J.P.M. Abnormalities of left colonic motility in ambulant nonconstipated patients with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2003;48(1):74–82. DOI: 10.1023/a:1021734414976
 20. Xu C., Cong J., Liu T., Jiao C., Li M., Yu Y., et al. The colonic motility and classification of patients with slow transit constipation by high-resolution colonic manometry. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(9):101998. DOI: 10.1016/j.clinre.2022.101998
 21. Deiteren A., Camilleri M., Bharucha A.E., Burton D., McKinzie S., Rao A.S., et al. Performance characteristics of scintigraphic colon transit measurement in health and irritable bowel syndrome and relationship to bowel functions. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(4):415–23, e95. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01441.x
 22. Bouchoucha M., Devroede G., Bon C., Raynaud J.J., Bejoui B., Benamouzig R. How many segments are necessary to characterize delayed colonic transit time? *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1381–9. DOI: 10.1007/s00384-015-2277-8
 23. Diaz Tartera H.O., Webb D.L., Al-Saffar A.K., Halim M.A., Lindberg G., Sangfelt P., et al. Validation of SmartPill® wireless motility capsule for gastrointestinal transit time: Intra-subject variability, software accuracy and comparison with video capsule endoscopy. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–9. DOI: 10.1111/nmo.13107
 24. Steadman C.J., Phillips S.F., Camilleri M., Talley N.J., Haddad A., Hanson R. Control of muscle tone in the human colon. *Gut*. 1992;33(4):541–6. DOI: 10.1136/gut.33.4.541
 25. Bharucha A.E., Hubmayr R.D., Ferber I.J., Zinsmeister A.R. Viscoelastic properties of the human colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281(2):G459–66. DOI: 10.1152/ajpgi.2001.281.2.G459
 26. Bharucha A.E., Wald A. Chronic constipation. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(11):2340–57. DOI: 10.1016/j.mayocp.2019.01.031
 27. Pritchard S.E., Paul J., Major G., Marciani L., Gowland P.A., Spiller R.C., et al. Assessment of motion of colonic contents in the human colon using MRI tagging. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(9). DOI: 10.1111/nmo.13091
 28. Hussain A., Zhang Z., Yu J., Wei R., Arshad H., Lew J., et al. Haustral rhythmic motor patterns of the human large bowel revealed by ultrasound. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2023;325(4):G295–305. DOI: 10.1152/ajpgi.00068.2023
 29. Peihong M., Tao Y., Zhaoxuan H., Sha Y., Li C., Kunnan X., et al. Alterations of white matter network properties in patients with functional constipation. *Front Neurol*. 2021;12:627130. DOI: 10.3389/fneur.2021.627130
 30. Zhu Q., Cai W., Zheng J., Li G., Meng Q., Liu Q., et al. Distinct resting-state brain activity in patients with functional constipation. *Neurosci Lett*. 2016;632:141–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.08.042
 31. Liu L., Hu C., Hu Y., Zhang W., Zhang Z., Ding Y., et al. Abnormalities in the thalamo-cortical network in patients with functional constipation. *Brain Imaging Behav*. 2021;15(2):630–42. DOI: 10.1007/s11682-020-00273-y
 32. Tamnes C.K., Ostby Y., Fjell A.M., Westlye L.T., Due-Tønnessen P., Walhovd K.B. Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cereb Cortex*. 2010;20(3):534–48. DOI: 10.1093/cercor/bhp118
 33. Hu C., Liu L., Liu L., Zhang J., Hu Y., Zhang W., et al. Cortical morphometry alterations in brain regions involved in emotional, motor-control and self-referential processing in patients with functional constipation. *Brain Imaging Behav*. 2020;14(5):1899–907. DOI: 10.1007/s11682-019-00133-4
 34. Jia Z., Li G., Hu Y., Li H., Zhang W., Wang J., et al. Brain structural changes in regions within the salience network in patients with functional constipation. *Brain Imaging Behav*. 2022;16(4):1741–8. DOI: 10.1007/s11682-022-00648-3
 35. Yu X., Yu J., Li Y., Cong J., Wang C., Fan R., et al. Aberrant intrinsic functional brain networks in patients with functional constipation. *Neuroradiology*. 2023;65(2):337–48. DOI: 10.1007/s00234-022-03064-y
 36. Knowles C.H., Scott S.M., Lunniss P.J. Slow transit constipation: A disorder of pelvic autonomic nerves? *Dig Dis Sci*. 2001;46(2):389–401. DOI: 10.1023/a:1005665218647
 37. Dampney R.A., Michelini L.C., Li D.P., Pan H.L. Regulation of sympathetic vasomotor activity by the hypothalamic paraventricular nucleus in normotensive and hypertensive states. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(5):H1200–14. DOI: 10.1152/ajpheart.00216.2018
 38. Jänig W., McLachlan E.M. Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol Rev*. 1987;67(4):1332–404. DOI: 10.1152/physrev.1987.67.4.1332
 39. Gillis R.A., Dias Souza J., Hicks K.A., Mangel A.W., Pagani F.D., Hamilton B.L., et al. Inhibitory control of proximal colonic motility by the sympathetic nervous system. *Am J Physiol*. 1987;253(4 Pt 1):G531–9. DOI: 10.1152/ajpgi.1987.253.4.G531
 40. Hellström P.M., Olerup O., Tatemoto K. Neuropeptide Y may mediate effects of sympathetic nerve stimulations on colonic motility and blood flow in the cat. *Acta Physiol Scand*. 1985;124(4):613–24. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb00055.x
 41. Dorofeeva A.A., Panteleev S.S., Makarov F.N. Involvement of the sacral parasympathetic nucleus in the innervation of the descending colon and rectum in cats. *Neurosci Behav Physiol*. 2009;39(2):207–10. DOI: 10.1007/s11055-009-9104-z
 42. Matsushima Y. Studies on colonic motor correlates of spontaneous defecation in conscious dogs. *Nihon Heikatsukin Gakkai Zasshi*. 1989;25(4):137–46. (In Japanese). DOI: 10.1540/jsmr1965.25.137
 43. Tong W., Tian Y., Yang H., Wang L., Zhao S., Shi H., et al. Expression of transient receptor potential ankyrin 1 correlating to the recovery of colonic transit after pelvic nerve denervation in rats. *J Surg Res*. 2017;209:206–10. DOI: 10.1016/j.jss.2016.09.057
 44. Gribovskaja-Rupp I., Takahashi T., Ridolfi T., Kosinski L., Ludwig K. Upregulation of mucosal 5-HT₃ receptors is involved in restoration of colonic transit after pelvic nerve transection. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(5):472–8, e218. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01890.x
 45. Smith A.N., Varma J.S., Binnie N.R., Papachryssostomou M. Disordered colorectal motility in intractable constipation following hysterectomy. *Br J Surg*. 1990;77(12):1361–5. DOI: 10.1002/bjs.1800771214
 46. Park S.K., Myung S.J., Jung K.W., Chun Y.H., Yang D.H., Seo S.Y., et al. Biofeedback therapy for

- female patients with constipation caused by radical hysterectomy or vaginal delivery. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(7):1133–40. DOI: 10.1111/jgh.12158
47. Andersson P.O., Bloom S.R., Järhult J. Colonic motor and vascular responses to pelvic nerve stimulation and their relation to local peptide release in the cat. *J Physiol*. 1983;334:293–307. DOI: 10.1113/jphysiol.1983.sp014495
 48. Hedlund H., Fasth S., Hultén L., Nordgren S. Studies on the integrated extrinsic nervous control of rectal motility in the cat. *Acta Physiol Scand*. 1985;124(1):43–51. DOI: 10.1111/j.1748-1716.1985.tb07630.x
 49. Meerschaert K.A., Davis B.M., Smith-Edwards K.M. New insights on extrinsic innervation of the enteric nervous system and non-neuronal cell types that influence colon function. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1383:133–9. DOI: 10.1007/978-3-031-05843-1_13
 50. Sharkey K.A., Mawe G.M. The enteric nervous system. *Physiol Rev*. 2023;103(2):1487–564. DOI: 10.1152/physrev.00018.2022
 51. Michel K., Kuch B., Dengler S., Demir I.E., Zeller F., Schemann M. How big is the little brain in the gut? Neuronal numbers in the enteric nervous system of mice, Guinea pig, and human. *Neurogastroenterol Motil*. 2022;34(12):e14440. DOI: 10.1111/nmo.14440
 52. Mazzuoli-Weber G., Schemann M. Mechanosensitivity in the enteric nervous system. *Front Cell Neurosci*. 2015;9:408. DOI: 10.3389/fncel.2015.00408
 53. Sanders K.M., Ward S.M., Koh S.D. Interstitial cells: Regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev*. 2014;94(3):859–907. DOI: 10.1152/physrev.00037.2013
 54. Huizinga J.D., Hussain A., Chen J.H. Interstitial cells of Cajal and human colon motility in health and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021;321(5):G552–75. DOI: 10.1152/ajpgi.00264.2021
 55. Kurahashi M., Zheng H., Dwyer L., Ward S.M., Koh S.D., Sanders K.M. A functional role for the ‘fibroblast-like cells’ in gastrointestinal smooth muscles. *J Physiol*. 2011;589(Pt 3):697–710. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.201129
 56. Huizinga J.D., Zarate N., Farrugia G. Physiology, injury, and recovery of interstitial cells of Cajal: Basic and clinical science. *Gastroenterology*. 2009;137(5):1548–56. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.09.023
 57. He C.L., Burgart L., Wang L., Pemberton J., Young-Fadok T., Szurszewski J., et al. Decreased interstitial cell of Cajal volume in patients with slow-transit constipation. *Gastroenterology*. 2000;118(1):14–21. DOI: 10.1016/S0016-5085(00)70409-4
 58. Xiao J. Aging decreases the density of colonic interstitial cells of Cajal associated with constipation in rats. *J Neurogastroenterol Motil*. 2018;24(2):326–8. DOI: 10.5056/jnm18016
 59. Wang H., Ren B., Pan J., Fu S., Liu C., Sun D. Effect of miR-129-3p on autophagy of interstitial cells of Cajal in slow transit constipation through SCF C-kit signaling pathway. *Acta Biochim Pol*. 2022;69(3):579–86. DOI: 10.18388/abp.2020_5877
 60. Zheng H., Liu Y.J., Chen Z.C., Fan G.Q. miR-222 regulates cell growth, apoptosis, and autophagy of interstitial cells of Cajal isolated from slow transit constipation rats by targeting c-kit. *Indian J Gastroenterol*. 2021;40(2):198–208. DOI: 10.1007/s12664-020-01143-7
 61. Houghton L.A., Atkinson W., Lockhart C., Whorwell P.J., Keevil B. Sigmoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: A role for 5-hydroxytryptamine. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(9):724–31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00943.x
 62. Smith T.K., Park K.J., Hennig G.W. Colonic migrating motor complexes, high amplitude propagating contractions, neural reflexes and the importance of neuronal and mucosal serotonin. *J Neurogastroenterol Motil*. 2014;20(4):423–46. DOI: 10.5056/jnm14092
 63. Stanton M.P., Hengel P.T., Southwell B.R., Chow C.W., Keck J., Hutson J.M., et al. Cholinergic transmission to colonic circular muscle of children with slow-transit constipation is unimpaired, but transmission via NK2 receptors is lacking. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15(6):669–78. DOI: 10.1046/j.1350-1925.2003.00443.x
 64. Huang Z., Li S., Foreman R.D., Yin J., Dai N., Chen J.D.Z. Sacral nerve stimulation with appropriate parameters improves constipation in rats by enhancing colon motility mediated via the autonomic-cholinergic mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(5):G609–17. DOI: 10.1152/ajpgi.00150.2018
 65. Vannucchi M.G., Corsani L., Fausone-Pellegrini M.S. Substance P immunoreactive nerves and interstitial cells of Cajal in the rat and guinea-pig ileum. A histochemical and quantitative study. *Neurosci Lett*. 1999;268(1):49–52. DOI: 10.1016/S0304-3940(99)00366-3
 66. Jun J.Y., Choi S., Yeum C.H., Chang I.Y., You H.J., Park C.K., et al. Substance P induces inward current and regulates pacemaker currents through tachykinin NK1 receptor in cultured interstitial cells of Cajal of murine small intestine. *Eur J Pharmacol*. 2004;495(1):35–42. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.05.022
 67. Yik Y.I., Farmer P.J., King S.K., Chow C.W., Hutson J.M., Southwell B.R. Gender differences in reduced substance P (SP) in children with slow-transit constipation. *Pediatr Surg Int*. 2011;27(7):699–704. DOI: 10.1007/s00383-011-2852-1
 68. King S.K., Sutcliffe J.R., Ong S.Y., Lee M., Koh T.L., Wong S.Q., et al. Substance P and vasoactive intestinal peptide are reduced in right transverse colon in pediatric slow-transit constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(8):883–92, e234. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01524.x
 69. Parajuli S.P., Choi S., Lee J., Kim Y.D., Park C.G., Kim M.Y., et al. The inhibitory effects of hydrogen sulfide on pacemaker activity of interstitial cells of Cajal from mouse small intestine. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2010;14(2):83–9. DOI: 10.4196/kjpp.2010.14.2.83
 70. Martinez-Cutillas M., Gil V., Mañé N., Clavé P., Gallego D., Martín M.T., et al. Potential role of the gaseous mediator hydrogen sulphide (H₂S) in inhibition of human colonic contractility. *Pharmacol Res*. 2015;93:52–63. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.01.002
 71. L’Heureux M.C., St-Pierre S., Trudel L., Plourde V., Lepage R., Poitras P. Digestive motor effects and vascular actions of CGRP in dog are expressed by different receptor subtypes. *Peptides*. 2000;21(3):425–30. DOI: 10.1016/S0196-9781(00)00160-1
 72. Holzer P., Holzer-Petsche U. Constipation caused by anti-calcitonin gene-related peptide migraine therapeutics explained by antagonism of calcitonin gene-related peptide’s motor-stimulating and prosecretory function in the intestine. *Front Physiol*. 2022;12:820006. DOI: 10.3389/fphys.2021.820006
 73. Gribble F.M., Reimann F. Enteroendocrine cells: Chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:277–99. DOI: 10.1146/annurev-physiol-021115-105439
 74. Xu L., Depoortere I., Tomasetto C., Zandeck M., Tang M., Timmermans J.P., et al. Evidence for the presence of motilin, ghrelin, and the motilin and ghrelin receptor in neurons of the myenteric plexus. *Regul Pept*. 2005;124(1–3):119–25. DOI: 10.1016/j.regpep.2004.07.022
 75. Mori H., Verbeure W., Tanemoto R., Sosoranga E.R., Tack J. Physiological functions and potential clinical applications of motilin. *Peptides*. 2023;160:170905. DOI: 10.1016/j.peptides.2022.170905
 76. Ulusoy E., Arslan N., Küme T., Ülgenalp A., Çirali C., Bozkaya Ö., et al. Serum motilin levels and motilin gene polymorphisms in children with functional constipation. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2021;73(5):420–5. DOI: 10.23736/S2724-5276.16.04369-X
 77. Ahmed M., Ahmed S. Functional, diagnostic and therapeutic aspects of gastrointestinal hormones. *Gastroenterology Res*. 2019;12(5):233–44. DOI: 10.14740/gr1219
 78. Sessenwein J.L., Lomax A.E. Ghrelin receptors as targets for novel motility drugs. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(5):589–93. DOI: 10.1111/nmo.12562

79. Czkwianianc E., Kolejwa M., Bossowski A., Wawrusiewicz-Kurylonek N., Glowacka E., Makosiej A., et al. Ghrelin, obestatin and their receptors as well as metabotropic glutamate receptor assessment in chronic functional constipation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021;73(2):203–9. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003124
80. Ko B.S., Han J.H., Jeong J.I., Chae H.B., Park S.M., Youn S.J., et al. Mechanism of action of cholecystokinin on colonic motility in isolated, vascularly perfused rat colon. *J Neurogastroenterol Motil.* 2011;17(1):73–81. DOI: 10.5056/jnm.2011.17.1.73
81. John E.S., Chokhvatia S. Targeting small bowel receptors to treat constipation and diarrhea. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(7):31. DOI: 10.1007/s11894-017-0573-x
82. Beck K., Voussen B., Reigl A., Vincent A.D., Parsons S.P., Huizinga J.D., et al. Cell-specific effects of nitric oxide on the efficiency and frequency of long distance contractions in murine colon. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(6):e13589. DOI: 10.1111/nmo.13589
83. Koch T.R., Carney J.A., Go L., Go V.L. Idiopathic chronic constipation is associated with decreased colonic vasoactive intestinal peptide. *Gastroenterology.* 1988;94(2):300–10. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90416-7
84. Milner P., Crowe R., Kamm M.A., Lennard-Jones J.E., Burnstock G. Vasoactive intestinal polypeptide levels in sigmoid colon in idiopathic constipation and diverticular disease. *Gastroenterology.* 1990;99(3):666–75. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90953-x
85. Esteban-Zubero E., López-Pingarrón L., Alatorre-Jiménez M.A., Ochoa-Moneo P., Buisac-Ramón C., Rivas-Jiménez M., et al. Melatonin's role as a co-adjuvant treatment in colonic diseases: A review. *Life Sci.* 2017;170:72–81. DOI: 10.1016/j.lfs.2016.11.031
86. Zhu L., Liu W., Alkhoury R., Baker R.D., Bard J.E., Quigley E.M., et al. Structural changes in the gut microbiome of constipated patients. *Physiol Genomics.* 2014;46(18):679–86. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00082.2014
87. Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A., Turroni F., Mangifesta M., Viappiani A., et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. *Sci Rep.* 2017;7(1):9879. DOI: 10.1038/s41598-017-10663-w
88. Ohkusa T., Koido S., Nishikawa Y., Sato N. Gut microbiota and chronic constipation: A review and update. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:19. DOI: 10.3389/fmed.2019.00019
89. Yu T., Ding Y., Qian D., Lin L., Tang Y. Characteristics of fecal microbiota in different constipation subtypes and association with colon physiology, lifestyle factors, and psychological status. *Therap Adv Gastroenterol.* 2023;16:17562848231154101. DOI: 10.1177/17562848231154101
90. Bunnett N.W. Neuro-humoral signalling by bile acids and the TGR5 receptor in the gastrointestinal tract. *J Physiol.* 2014;592(14):2943–50. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.271155
91. Vikström Bergander L., Cai W., Klocke B., Seifert M., Pongratz I. Tryptamine serves as a proligand of the AhR transcriptional pathway whose activation is dependent of monoamine oxidases. *Mol Endocrinol.* 2012;26(9):1542–51. DOI: 10.1210/me.2011-1351
92. Obata Y., Castaño Á., Boeing S., Bon-Frauches A.C., Fung C., Fallesen T., et al. Neuronal programming by microbiota regulates intestinal physiology. *Nature.* 2020;578(7794):284–9. DOI: 10.1038/s41586-020-1975-8
93. Ye L., Bae M., Cassilly C.D., Jabba S.V., Thorpe D.W., Martin A.M., et al. Enteroendocrine cells sense bacterial tryptophan catabolites to activate enteric and vagal neuronal pathways. *Cell Host Microbe.* 2021;29(2):179–96.e9. DOI: 10.1016/j.chom.2020.11.011
94. Cherbut C., Ferrier L., Rozé C., Anini Y., Blottière H., Lecannu G., et al. Short-chain fatty acids modify colonic motility through nerves and polypeptide YY release in the rat. *Am J Physiol.* 1998;275(6):G1415–22. DOI: 10.1152/ajpgi.1998.275.6.G1415
95. Ghoshal U.C., Srivastava D., Misra A. A randomized double-blind placebo-controlled trial showing rifaximin to improve constipation by reducing methane production and accelerating colon transit: A pilot study. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(5):416–23. DOI: 10.1007/s12664-018-0901-6
96. Attaluri A., Jackson M., Valestin J., Rao S.S.C. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(6):1407–11. DOI: 10.1038/ajg.2009.655
97. Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю., Косюра С.Д., Чичкина М.А. Клинические аспекты применения лактулозы в практике гастроэнтеролога. *Трудный пациент.* 2012;4:37–42. [Fedorov I.G., Ilchenko L.Y., Kosyura S.D., Chichkina M.A. Clinical aspects of lactulose use in gastroenterologist practice. *Difficult Patient.* 2012;4:37–42. (In Russ.)].
98. Лопаткина Т.Н., Кудлинский И.С. Лактулоза (Дюфалак) в лечении печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени. *Фарматека.* 2012;7:12–7. [Lopatkina T.N., Kudlinsky I.S. Lactulose (Duphalac) in the treatment of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Farmateka.* 2012;7:12–7. (In Russ.)].
99. Ruszkowski J., Witkowski J.M. Lactulose: Patient- and dose-dependent prebiotic properties in humans. *Anaerobe.* 2019;59:100–6. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.06.002
100. Chu N., Ling J., Jie H., Leung K., Poon E. The potential role of lactulose pharmacotherapy in the treatment and prevention of diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:956203. DOI: 10.3389/fendo.2022.956203
101. Karakan T., Tuohy K.M., Janssen-van Solingen G. Low-dose lactulose as a prebiotic for improved gut health and enhanced mineral absorption. *Front Nutr.* 2021;8:672925. DOI: 10.3389/fnut.2021.672925
102. Tuohy K.M., Ziemer C.J., Klinder A., Knöbel Y., Pool-Zobel B.L., Gibson G.R. A human volunteer study to determine the prebiotic effects of lactulose powder on human colonic microbiota. *Microb Ecol Health Dis.* 2002;14(3):165–73. DOI: 10.1080/089106002320644357
103. Collins S.L., McMillan A., Seney S., van der Veer C., Kort R., Sumarah M.W., et al. Promising prebiotic candidate established by evaluation of lactitol, lactulose, raffinose, and oligofructose for maintenance of a lactobacillus-dominated vaginal microbiota. *Appl Environ Microbiol.* 2018;84(5):e02200–17. DOI: 10.1128/AEM.02200-17

Information about the authors

Michael M. Galagudza — Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Science; Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor at the Department of Pathophysiology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: galagudza@almazovcentre.ru;
197341, Saint Petersburg, Akkuratova str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

Yury P. Uspenskiy* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

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

Yulia A. Fominykh — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Associate Professor of the Department of Internal Diseases of Dentistry Faculty, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

Contact information: jaf@mail.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Dmitriy Y. Butko — Dr. Sci. (Med), Professor, Head of the Department of Medical Rehabilitation and Sports Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University.

Contact information: prof.butko@mail.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>

Сведения об авторах

Галагудза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры патофизиологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: galagudza@almazovcentre.ru;
197341, г. Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5129-9944>

Успенский Юрий Павлович* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Фоминых Юлия Александровна — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: jaf@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2436-3813>

Бутко Дмитрий Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и спортивной медицины, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: prof.butko@mail.ru;
194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6284-0943>

Submitted: 21.09.2023 Accepted: 01.12.2023 Published: 30.06.2024
Поступила: 21.09.2023 Принята: 01.12.2023 Опубликовано: 30.06.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1215-3218>
УДК 616.36-003.826-07:612.111.6



Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в составе диагностических моделей для дифференцирования жировой болезни печени смешанного генеза от неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени

М.В. Кручинина^{1,2*}, М.Ф. Осипенко², М.В. Паруликова¹, А.А. Громов¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

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

Цель исследования: создание диагностических моделей, включающих электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, для различения жировой болезни печени смешанной этиологии (метаболическая + алкогольная) от неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы. Обследованы 46 мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 43 мужчины с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) и 54 мужчины с жировой болезнью печени (ЖБП) смешанного генеза (метаболический + алкогольный); средний возраст обследованных составил $48,4 \pm 9,6$ года. Диагноз был выставлен на основании данных ультразвукового исследования печени и индекса стеатоза печени FLI со степенью фиброза не более F1 (FibroScan® 502, Echosens, Франция). Электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов исследованы методом диэлектрофореза с помощью электрооптической системы детекции клеток.

Результаты. Наиболее значимыми для дифференцирования ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) от НАЖБП при использовании метода Volcano plot оказались поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц ($p = 6,49 \times 10^{-5}$), емкость клеточной мембраны эритроцитов ($p = 0,00077$) и относительная поляризуемость ($p = 0,001$), уровни которых были выше у пациентов с НАЖБП. Напротив, индекс деструкции эритроцитов на частоте 10^5 Гц оказался выше при смешанном генезе ЖБП ($p = 0,047$), а равновесная частота смещена в высокочастотный диапазон по сравнению с показателями при НАЖБП ($p = 0,0005$). Дискриминантный анализ дополнительно выявил значимость степени деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц в различении ЖБП смешанного генеза и НАЖБП. Диагностическая модель при дифференцировании ЖБП смешанного генеза от НАЖБП, включающая вышеописанные параметры эритроцитов, обеспечила AUC 0,829 (доверительный интервал (ДИ): 0,742–0,916), чувствительность — 80,9 %, специфичность — 83,3 %.

Установлены два показателя эритроцитов, статистически значимо отличающие жировую болезнь печени смешанного генеза от АЖБП (Volcano plot), — это индекс деструкции на частоте 5×10^5 Гц, который был выше при АЖБП ($p = 0,0007$), и емкость мембран клеток, величина которой преобладала при ЖБП смешанного генеза ($p = 0,011$). При различении ЖБП смешанного генеза от АЖБП комбинированная модель с включением трех параметров эритроцитов — индекса деструкции на частоте 5×10^5 Гц, емкости мембран эритроцитов и поляризуемости на частоте 10^6 Гц — показала наиболее высокие уровни диагностической точности: AUC = 0,751 (ДИ: 0,611–0,908) с чувствительностью 79,5 %, специфичностью 74,7 %.

Заключение. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, изученные с помощью метода диэлектрофореза, следует рассматривать как перспективные биомаркеры для диагностики диффузной патологии печени.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, генез, диагностические модели, эритроциты, диэлектрофорез

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004), «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больных распространенными заболеваниями гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта в Сибири», 2023–2025 гг. (FWNR-2023-0003).

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Громов А.А. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в составе диагностических моделей для дифференцирования жировой болезни печени смешанного генеза от не-алкогольной и алкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1215-3218>

Electrical and Viscoelastic Parameters of Erythrocytes as a Part of Diagnostic Models for Differentiating Fatty Liver Disease of Mixed Genesis from Non-Alcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease

Margarita V. Kruchinina^{1,2*}, Marina F. Osipenko², Marina V. Parulikova¹, Andrei A. Gromov¹

¹ Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Aim: creation of diagnostic models including electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes to distinguish fatty liver disease of mixed etiology (metabolic + alcoholic) from non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. We examined 46 men with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 43 men with alcoholic fatty liver disease (AFLD), as well as 54 men with fatty liver disease (FLD) of mixed genesis (metabolic + alcohol-related); average age of the patients included in the study made 48.4 ± 9.6 years. The diagnosis was established on the basis of liver ultrasound findings and FLI liver steatosis index with a fibrosis grade of F1 or less (FibroScan® 502, Echosens, France). The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were investigated by the diagnostic technique of dielectrophoresis using an electrooptical cell detection system.

Results. The most significant parameters for differentiating fatty liver disease of mixed genesis (metabolic + alcoholic) from NAFLD using the Volcano plot have turned out to be cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz ($p = 6.49 \times 10^{-5}$), erythrocyte cell membrane capacity ($p = 0.00077$), relative polarizability ($p = 0.001$), the levels of which were higher in patients with NAFLD. On the contrary, the index of red blood cells destruction at 10^5 Hz was higher in FLD of the mixed genesis ($p = 0.047$) and the crossover frequency was shifted to the high frequency range more than in NAFLD ($p = 0.0005$). The discriminant analysis has additionally revealed the significance of the degree of erythrocyte deformation at 5×10^5 Hz in distinguishing between mixed-genesis FLD and NAFLD. In differentiating FLD of mixed genesis from NAFLD, a diagnostic model incorporating the above red blood cells parameters has provided an AUC of 0.829 (confidential interval: 0.742–0.916), sensitivity of 80.9 %, and specificity of 83.3 %.

Two indicators of red blood cells have been established that statistically significantly distinguish the mixed-genesis FLD from the AFLD (Volcano plot); these are the index of red blood cells destruction at a frequency of 5×10^5 Hz, which was higher with AFLD ($p = 0.0007$), and the capacity of cell membranes, the value of which prevailed in mixed-genesis FLD ($p = 0.011$). When distinguishing the mixed-genesis FLD from the AFLD, the combined model with the inclusion of three parameters of red blood cells, namely the index of red blood cells destruction at a frequency of 5×10^5 Hz, the capacity of erythrocyte membranes, and polarizability at a frequency of 10^6 Hz, has shown the highest levels of diagnostic accuracy, namely AUC = 0.751 (confidential interval: 0.611–0.908) with a sensitivity of 79.5 %, specificity of 74.7 %.

Conclusion. The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes studied using the diagnostic technique of dielectrophoresis should be considered as promising biomarkers for the diagnosis of diffuse liver disease.

Keywords: fatty liver disease, genesis, diagnostic models, erythrocytes, red blood cells, dielectrophoresis

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

The work was carried out according to the State assignment within the framework of the budget themes “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004), “Improving methods of diagnosis, prevention and treatment of patients with common diseases of the hepatobiliary system and gastrointestinal tract in Siberia”, 2023–2025 (FWNR-2023-0003).

For citation: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Parulikova M.V., Gromov A.A. Electrical and Viscoelastic Parameters of Erythrocytes as a Part of Diagnostic Models for Differentiating Fatty Liver Disease of Mixed Genesis from Non-Alcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1215-3218>

Введение

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является наиболее распространенной причиной хронических заболеваний печени в мире, достигая 25–30 % [1]. С момента первого описания в 1980 г. НАЖБП рассматривалась как форма,

отличающаяся от связанной с потреблением алкоголя жировой болезни печени (ЖБП), несмотря на то что оба заболевания имеют общие патофизиологические механизмы, генетически-эпигенетические факторы и часто сосуществуют [2]. Оба заболевания характеризуются широким спектром гистологических характеристик: от изолированного

стеатоза до стеатогепатита и цирроза печени [3]. Различие между НАЖБП и алкогольной ЖБП в настоящее время основано на количестве потребляемого алкоголя, которое установлено условно [4, 5]. Учитывая синергетический эффект между потреблением алкоголя, ожирением и метаболической дисфункцией, вполне вероятно, что потребление алкоголя служит значимым фактором риска прогрессирования заболеваний печени при НАЖБП и метаболическом синдроме [6–8].

По мнению F. Idalsoaga et al., в клинической практике встречаются пациенты с алкогольной болезнью печени, имеющие метаболические кофакторы (алкогольная ЖБП с метаболическим синдромом), и пациенты с НАЖБП, употребляющие алкоголь, способствующий патологическому процессу (метаболически ассоциированная жировая болезнь печени с алкогольным компонентом). Эти категории пациентов тяготеют к противоположным полюсам, на которых находятся лица с неалкогольной болезнью печени без вклада алкоголя и алкогольной — без проявлений метаболического синдрома [9]. Установление преобладающего этиологического фактора у пациентов с ЖБП является непростой клинической задачей в связи со сходством гистологической картины при выполнении биопсии печени, изменений при использовании визуализирующих методов [3], пересекающимися метаболическими профилями [2], однонаправленными изменениями биомаркеров, входящих в состав диагностических панелей (алгоритмы «Ash-Fibro Test», «Nash-Fibro Test» в составе теста FibroMax, FM) [9, 10].

Предложенный в 2023 г. термин «steatotic liver disease» (стеатотическая, или стеатозная, болезнь печени) включает патологию с разными этиологическими факторами развития стеатоза (кардиометаболические факторы, алкоголь, вирусы гепатита, лекарства и др.), в том числе стеатотическую болезнь печени, ассоциированную с метаболической дисфункцией, метаболически ассоциированную алкогольную болезнь [11], что свидетельствует об актуальности данной проблемы.

Проведенные нами ранее исследования показали потенциал использования электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов, изученных методом диэлектрофореза, в установлении этиологии ЖБП [12–15].

Цель настоящего исследования — создание диагностических моделей, включающих электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, для различения жировой болезни печени смешанной этиологии (метаболическая + алкогольная) от неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы

Обследованы 46 мужчин (средний возраст — $48,6 \pm 8,7$ года) с НАЖБП, 43 мужчины с алкогольной ЖБП (средний возраст — $47,6 \pm 10,1$ года)

и 54 мужчины (средний возраст — $49,1 \pm 9,9$ года) с ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный).

Критерии включения в исследование: мужской пол; возраст от 25 до 65 лет; верифицированный, согласно общепринятым критериям, диагноз «жировая болезнь печени» по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости; степень фиброза печени не выше первой по данным непрямой эластометрии (FibroScan® 502, Echosens, Франция); воздержание от приема алкоголя в течение 7–10 дней; подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: женский пол; возраст моложе 25 и старше 65 лет; ЖБП печени на фоне вирусных, лекарственных, аутоиммунных, генетически детерминированных заболеваний печени, парентерального питания; ранние сроки абстиненции (менее 7–10 дней); степени фиброза печени, превышающие первую, по данным непрямой эластометрии; клинически значимая тяжелая сопутствующая патология в стадии обострения.

НАЖБП диагностирована в соответствии с критериями клинических рекомендаций [16]. Диагноз НАЖБП был подтвержден индексом NAFLD liver fat score [17]. Большая часть пациентов (73,9 %) не потребляли алкоголь вообще или эпизодически (3–4 раза в год) — низкие дозы алкоголя (в среднем $17,8 \pm 8,5$ г в сутки в пересчете на чистый этанол). Данные опросников и биохимические показатели позволили исключить алкогольную этиологию ЖБП.

Алкогольный генез стеатоза устанавливался по данным достоверно подтвержденного наличия систематического потребления алкоголя в настоящее время и в анамнезе (с помощью опросника CAGE и теста AUDIT) в сочетании с результатами клиничко-инструментального обследования. Смешанная этиология (метаболическая + алкогольная) диагностировалась в случае регулярного потребления алкоголя пациентами с проявлениями метаболического синдрома согласно Рекомендациям экспертов Всероссийского научного общества кардиологов [18].

Исключена другая патология печени как причина стеатоза.

У больных с НАЖБП и ЖБП смешанного генеза выявлены признаки метаболического синдрома, которые были оценены по следующим критериям: основной критерий — центральный (абдоминальный) тип ожирения, окружность талии более 94 см; дополнительные критерии — артериальное давление $> 130/85$ мм рт. ст. или лечение артериальной гипертензии препаратами; повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л); снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $< 1,0$ ммоль/л; повышение содержания холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л; концентрация глюкозы плазмы натощак $\geq 6,1$

или 7,8 ммоль/л через 2 часа после нагрузки глюкозой. Достоверным метаболический синдром считали при наличии трех критериев: одного основного и двух дополнительных [18].

В качестве группы сравнения отобраны мужчины, проходившие профилактическое обследование, — 38 человек (средний возраст — $47,9 \pm 14,3$ года), ведущих здоровый образ жизни, употребляющих алкоголь не чаще 1 раза в месяц в дозах, не превышающих 20 г в сутки в пересчете на чистый этанол, без манифестирующей патологии внутренних органов и проявлений метаболического синдрома.

Всем обследованным выполнено исследование биохимических показателей, включая определение печеночных проб, параметров липидного профиля; определены индекс стеатоза печени (Fatty Liver Index, FLI) [16], индекс NAFLD liver fat score [19] и CARO [20]. Методом непрямого эластомерии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция) определена степень выраженности фиброза печени (от F0 до F4 по шкале METAVIR). У пациентов основной группы с ЖБП она не превышала F1, в группе сравнения соответствовала F0.

У всех обследованных изучены электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов методом диэлектрофореза в неоднородном переменном электрическом поле с помощью электрооптической системы детекции клеток [13]: средний диаметр эритроцита (мкм), доли дискоцитов, сфероцитов, деформированных клеток (%), поляризуемость клеток на разных частотах диапазона (m^3), относительная поляризуемость (соотношение величины показателя на 10^6 Гц к 10^5 Гц), обобщенные показатели жесткости (Н/м), вязкости (Па × с), электропроводность мембран (См/м), индексы деструкции (на разных частотах диапазона) (%) и агрегации (усл. ед.), амплитуду деформации эритроцитов на частоте 10^6 Гц (м), степень деформации клеток на частоте 5×10^5 Гц (%), емкость мембран эритроцитов (Ф), скорость движения клеток к электродам (мкм/с), положение равновесной частоты (Гц), величину дипольного момента (Кл·м). Для распознавания образа клеток и компьютерной обработки данных использовали пакет оригинальных программ CELLFIND. Ошибка воспроизводимости метода составила 7–12 %.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием IBM SPSS Statistics v. 26.0 (IBM Corp., США). В случае нормального распределения (метод Колмогорова — Смирнова) вычислялось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). При сравнении двух нормально распределенных выборок использовался *t*-тест Стьюдента. При отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me), 25-й и 75-й процентиля (Me (25 %; 75 %)). Достоверность различия показателей оценивали с помощью непараметрических критериев (*U*-критерий Манна — Уитни, Краскела — Уоллиса), использован критерий χ^2

Пирсона. Критический уровень значимости нулевой гипотезы (*p*) принимался равным 0,05. Связи между признаками оценивались вычислением коэффициента линейной корреляции Пирсона и Спирмена.

Выявление различий обеспечил ортогональный дискриминантный анализ методом наименьших квадратов (orthogonal partial least squares-discriminant analysis, OPLS-DA), использованы непарный (сравнение уровней параметров групп больных попарно) *t*-тест, метод Volcano plot и алгоритм машинного обучения Random Forest с применением программного обеспечения MATLAB (R2019a, Math Works) и языка программирования R [21]. Проводился ROC-анализ.

Результаты

Наличие стеатоза печени у всех обследованных пациентов подтверждено значениями индекса стеатоза печени FLI, превышающими 60 (с вероятностью более 78 %) [16], и величины NAFLD liver fat score более $-0,64$ (с чувствительностью 86 %, специфичностью 71 %) [17]. Все пациенты с НАЖБП и смешанным генезом ЖБП продемонстрировали наличие признаков метаболического синдрома: абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии; установлено статистически значимое повышение содержания инсулина, глюкозы крови натощак, мочевой кислоты. Величина индекса Caro менее 0,33 свидетельствовала о наличии инсулинорезистентности у всех пациентов с НАЖБП и смешанным генезом заболевания [20].

Пациенты с ЖБП алкогольного и смешанного генеза имели значение теста AUDIT ≥ 8 баллов и положительные ответы на 3–4 вопроса по опроснику CAGE. Большая часть обследованных с алкогольной ЖБП регулярно потребляла алкоголь (более 2–3 раз в неделю) в течение 8–22 лет, разовая доза потребляемого алкоголя составила $128,5 \pm 80,8$ г, недельная — $653,7 \pm 473,2$ г в пересчете на чистый этанол. 65,1 % пациентов указали на предпочтение крепких алкогольных напитков (водка, коньяк, виски), 30,2 % потребляли алкогольные напитки различной крепости, включая крепкий алкоголь. Пациенты со смешанным генезом ЖБП (метаболический + алкогольный) также систематически потребляли алкоголь с частотой ≥ 1 раза в неделю с предпочтением крепких алкогольных напитков приблизительно в 60 % случаев, однако с более низкими разовой и недельными дозами алкоголя ($108,2 \pm 65,3$ и $219,8 \pm 120,7$ г соответственно, в пересчете на чистый этанол).

Активность большей части печеночных ферментов (трансаминаз, гамма-глутаматтранспептидазы, щелочной фосфатазы), содержание общего билирубина, железа сыворотки крови, отражающих повреждение печени, у пациентов с ЖБП оказались выше, чем в группе сравнения, находясь в пределах референтных значений или с минимальными

отклонениями от них, что не исключает наличие стеатогепатита [22]. Активность аспаргатамино-трансферазы, гамма-глутаматтранспептидазы, коэффициент де Ритиса, содержание прямого билирубина и железа сыворотки крови оказалось выше у пациентов с алкогольным генезом ЖБП по сравнению с другими группами, что косвенно подтверждает выраженность токсического воздействия высоких доз этанола на гепатоциты [23]. Содержание общего белка и альбумина у пациентов с ЖБП было сопоставимо со значениями у мужчин группы сравнения, что свидетельствует о сохранности белково-синтетической функции печени. Дислипидемия выявлена во всех группах пациентов с ЖБП; наиболее высокие уровни общего холестерина и триглицеридов оказались в группе со смешанным генезом заболевания; содержание ХС ЛПВП у пациентов с алкогольной ЖБП оказалось выше, чем при НАЖБП, что, вероятно, отражает систематическое потребление алкоголя [23]. Исследовательская с помощью метода непрямой эластометрии жесткость печени имела тенденцию к увеличению в группе НАЖБП и у пациентов смешанным генезом ЖБП по сравнению с группой здоровых мужчин [24]. У пациентов с алкогольным генезом ЖБП плотность печени оказалась статистически значимо выше, чем в контроле ($p = 0,028$), подтверждая, что этанол — фактор фиброгенеза [23].

Пациенты с ЖБП отличались от группы сравнения меньшей долей дискоцитарных и большей — сфероцитарных, деформированных форм эритроцитов. Клетки красной крови пациентов с ЖБП по сравнению с группой контроля имели более низкие значения амплитуды деформации, емкости мембраны, скорости движения клеток к электродам, величины дипольного момента, поляризуемости на высоких частотах электрического поля 10^6 и $0,5 \times 10^6$ Гц, относительной поляризуемости и, напротив, более высокие уровни обобщенных показателей вязкости, жесткости, электропроводности, индексов агрегации и деструкции на всех частотах электрического поля, поляризуемости на низких частотах поля $0,1 \times 10^6$ и $0,05 \times 10^6$ Гц ($p < 0,000001$). У пациентов с ЖБП выявлено смещение равновесной частоты в высокочастотный диапазон (более $0,5 \times 10^6$ Гц). Наиболее выраженными отклонения в параметрах эритроцитов, по сравнению со здоровыми лицами, оказались у пациентов с ЖБП алкогольного и смешанного генеза [12–15].

При алкогольном генезе ЖБП статистически значимо выше оказался индекс деструкции эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц ($p = 0,016$), равновесная частота более смещена в высокочастотный диапазон ($p = 2,13 \times 10^{-6}$). Напротив, емкость клеточной мембраны ($p = 1,21 \times 10^{-11}$), степень изменения амплитуды деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц ($p = 2,38 \times 10^{-8}$), поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц ($p = 9,38 \times 10^{-8}$), скорость

движения клеток к электродам ($p = 4,32 \times 10^{-6}$), величина дипольного момента ($p = 1,66 \times 10^{-5}$), относительная поляризуемость ($p = 2,35 \times 10^{-3}$) были ниже при АЖБП по сравнению с НАЖБП [15].

Была проведена нормализация электрических и вязкоупругих показателей эритроцитов по медиане (центрировано по среднему значению) для создания дифференциально диагностической модели в паре «ЖБП смешанной этиологии против НАЖБП» (рис. 1).

Для выявления различий в нормализованных уровнях параметров эритроцитов у пациентов с ЖБП смешанной этиологии и НАЖБП выполненный ортогональный дискриминантный анализ (OPLS-DA) показал наличие перечня показателей эритроцитов, по уровню которых группы статистически значимо различаются (рис. 2А).

Использование метода Volcano plot (непарная статистика) обеспечило установление электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов, наиболее значимых для различения пациентов с неалкогольным и смешанным генезом ЖБП (табл. 1).

Наиболее значимыми для различения НАЖБП и ЖБП смешанной этиологии оказались поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц ($p = 6,49 \times 10^{-5}$), положение равновесной частоты ($p = 0,0005$), емкость клеточной мембраны ($p = 0,00077$), относительная поляризуемость ($p = 0,001$) и индекс деструкции эритроцитов на частоте 10^5 Гц ($p = 0,047$). При этом поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц, относительная поляризуемость и емкость клеточной мембраны оказались выше при НАЖБП по сравнению со смешанным генезом ЖБП. Напротив, при смешанном генезе ЖБП равновесная частота была сдвинута в высокочастотный диапазон, а на частоте 10^5 Гц гемолиз клеток более выражен, чем при НАЖБП.

На рисунке 3А представлено ранжирование изученных электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов по вкладу в различение ЖБП неалкогольной и смешанной этиологии. Вклад в различение внесли такие характеристики, как доля деформированных клеток, электропроводность, индекс агрегации, которые были выше при смешанном генезе ЖБП, а также степень деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц и величина дипольного момента, которые, напротив, были выше при НАЖБП.

Исследованы ассоциации некоторых значимых для дифференциальной диагностики ЖБП параметров эритроцитов: емкости мембран и поляризуемости на частоте 10^6 Гц. Наиболее сильные прямые ($r \geq 0,5$) связи выявлены между величиной емкости мембран эритроцитов и величиной дипольного момента ($p = 0,002$), степенью деформации на частоте 5×10^5 Гц, амплитудой деформации на частоте 10^6 Гц ($p = 0,0001$), относительной поляризуемостью ($p = 0,006$), скоростью движения клеток к электродам ($p < 0,0001$), а обратная сильная связь — с положением равновесной частоты

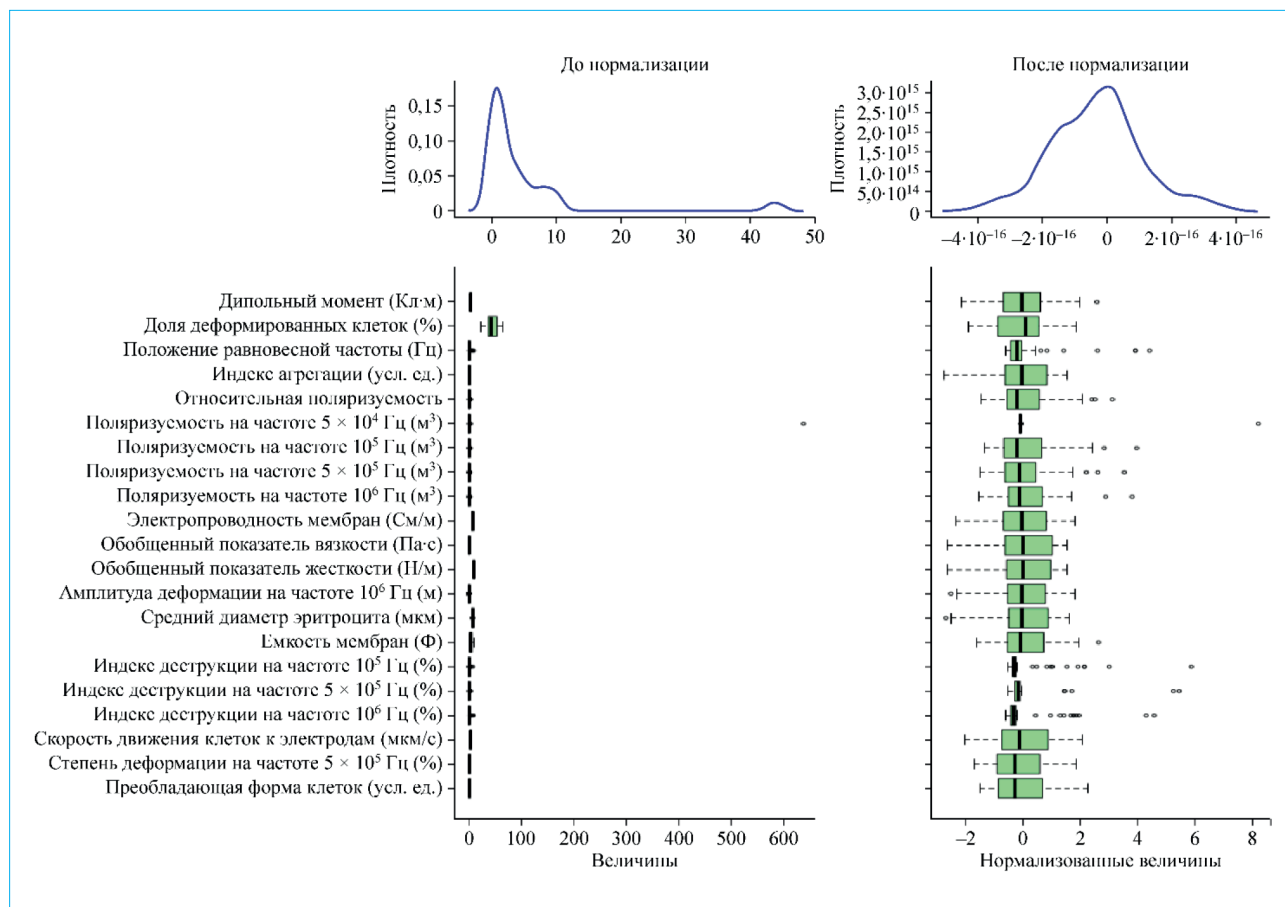


Рисунок 1. Нормализация величин электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в группах пациентов с ЖБП неалкогольной и смешанной этиологии (слева — значения параметров до нормализации, справа — после нормализации)

Figure 1. Normalization of the values of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in groups of patients with FLD of non-alcoholic and mixed etiology (on the left — parameter values before normalization, on the right — after normalization)

До нормализации — Before normalization; Обобщенный показатель жесткости (Н·м) — Summarized rigidity index (N·m); После нормализации — After normalization; Амплитуда деформации на частоте 10⁶ Гц (м) — Deformation amplitude at frequency of 10⁶ Hz (m); Дипольный момент (Кл·м) — Dipole moment (Cl·m); Средний диаметр эритроцита (мкм) — Average RBC diameter (μm); Доля деформированных клеток (%) — Proportion of deformed cells (%); Емкость мембран (Ф) — Membrane capacity (F); Плотность — Density; Положение равновесной частоты (Гц) — Crossover frequency position (Hz); Индекс деструкции на частоте ... Гц (%) — Index of RBC destruction at frequency of ... Hz (%); Индекс агрегации (усл. ед.) — Index of RBC aggregation (relative units); Скорость движения клеток к электродам (мкм/с) — Velocity of RBC motion to the electrodes (μm/s); Относительная поляризуемость — Relative polarizability; Степень деформации на частоте 5 × 10⁵ Гц (%) — Deformation degree at 5 × 10⁵ Hz (%); Поляризуемость на частоте ... Гц (м³) — Polarizability at ... Hz (m³); Преобладающая форма клеток (усл. ед.) — Predominant cell shape (relative units); Электропроводность мембран (См/м) — Electrical conductivity of membranes (Sm/m); Величины — Magnitudes; Обобщенный показатель вязкости (Па·с) — Summarized viscosity index (Pa·s); Нормализованные величины — Normalized magnitudes.

($p = 0,0015$). Поляризуемость на частоте 10⁶ Гц прямо и достаточно сильно ассоциировала с поляризуемостью на частоте 5 × 10⁵ Гц ($p = 0,007$), скоростью движения клеток к электродам ($p = 0,0038$), степенью деформации клеток на частоте 5 × 10⁵ Гц ($p = 0,001$) и обратно — с индексом деструкции эритроцитов на частоте 10⁵ Гц ($p = 0,004$).

Проведенный кластерный анализ (рис. 4) позволил выделить три основных кластера, в которые

входит большая часть пациентов изучаемых групп. Вероятно, в разные кластеры вошли пациенты с ЖБП с различной выраженностью некрвоспалительных изменений в ткани печени.

Проведенный ROC-анализ для отдельных параметров эритроцитов для различения пациентов с НАЖБП от ЖБП смешанного генеза продемонстрировал достаточные уровни диагностической точности: для емкости мембран — AUC = 0,759,

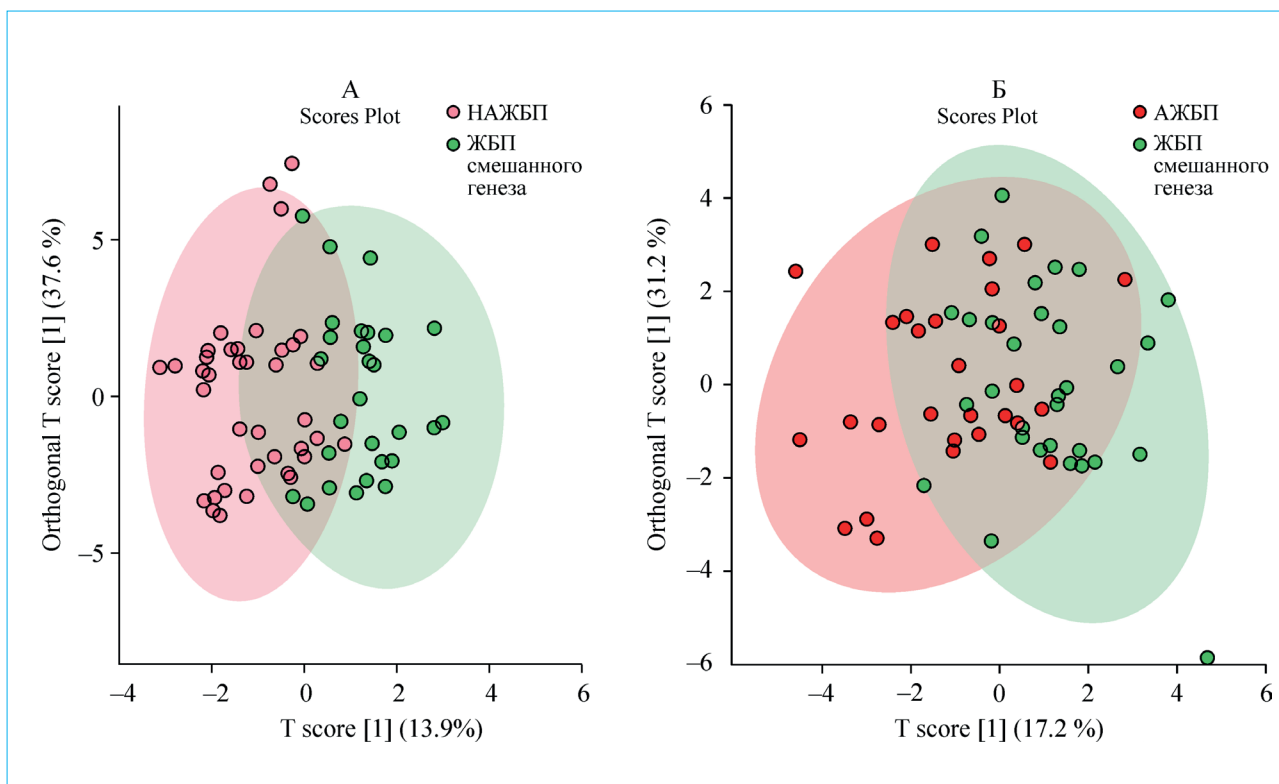


Рисунок 2. Дискриминантный анализ для различения уровней электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов пациентов с ЖБП смешанной этиологии: А — от неалкогольного генеза ЖБП (розовое облако, розовые точки — уровни параметров эритроцитов в группе НАЖБП; зеленое облако, зеленые точки — в группе пациентов с ЖБП смешанного генеза); Б — от алкогольного генеза ЖБП (красное облако, красные точки — уровни параметров эритроцитов в группе алкогольной ЖБП; зеленое облако, зеленые точки — в группе пациентов с ЖБП смешанного генеза)

Figure 2. Discriminant analysis for distinguishing the levels of electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with FLD of mixed etiology: A — from non-alcoholic origin of FLD (pink cloud, pink dots — levels of erythrocyte parameters in the NAFLD group; green cloud, green dots — in the group of patients with FLD mixed genesis); Б — from the alcoholic origin of FLD (red cloud, red dots — levels of erythrocyte parameters in the alcoholic FLD group; green cloud, green dots — in the group of patients with FLD of mixed genesis)

Таблица 1. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные методом Volcano plot (непарная статистика), у пациентов ЖБП различной этиологии (НАЖБП против ЖБП смешанной этиологии) — маркеры для дифференцирования

Table 1. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, studied by the Volcano plot method (unpaired statistics), in patients with FLD of various etiologies (NAFLD vs. FLD of mixed etiology) — markers for differentiation

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов <i>Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes</i>	Кратность изменений <i>Factor of change (FC)</i>	log2(FC)	Значения p <i>p values (raw.p val)</i>	-log10(p)
Поляризуемость на частоте 10 ⁶ Гц, м ³ <i>Polarizability at frequency 10⁶ Hz, m³</i>	1,6423	0,71569	6,49E-05	4,188
Положение равновесной частоты, Гц <i>Crossover frequency position, Hz</i>	0,30763	-1,7007	0,000509	3,2932
Емкость клеточной мембраны, Ф <i>Cell membrane capacity, F</i>	1,6034	0,68115	0,00077	3,1137
Относительная поляризуемость <i>Relative polarizability</i>	1,5037	0,58854	0,001094	2,9609
Индекс деструкции на частоте 10 ⁵ Гц (%) <i>Destruction index at 10⁵ Hz frequency (%)</i>	0,54131	-0,88547	0,047761	1,5092

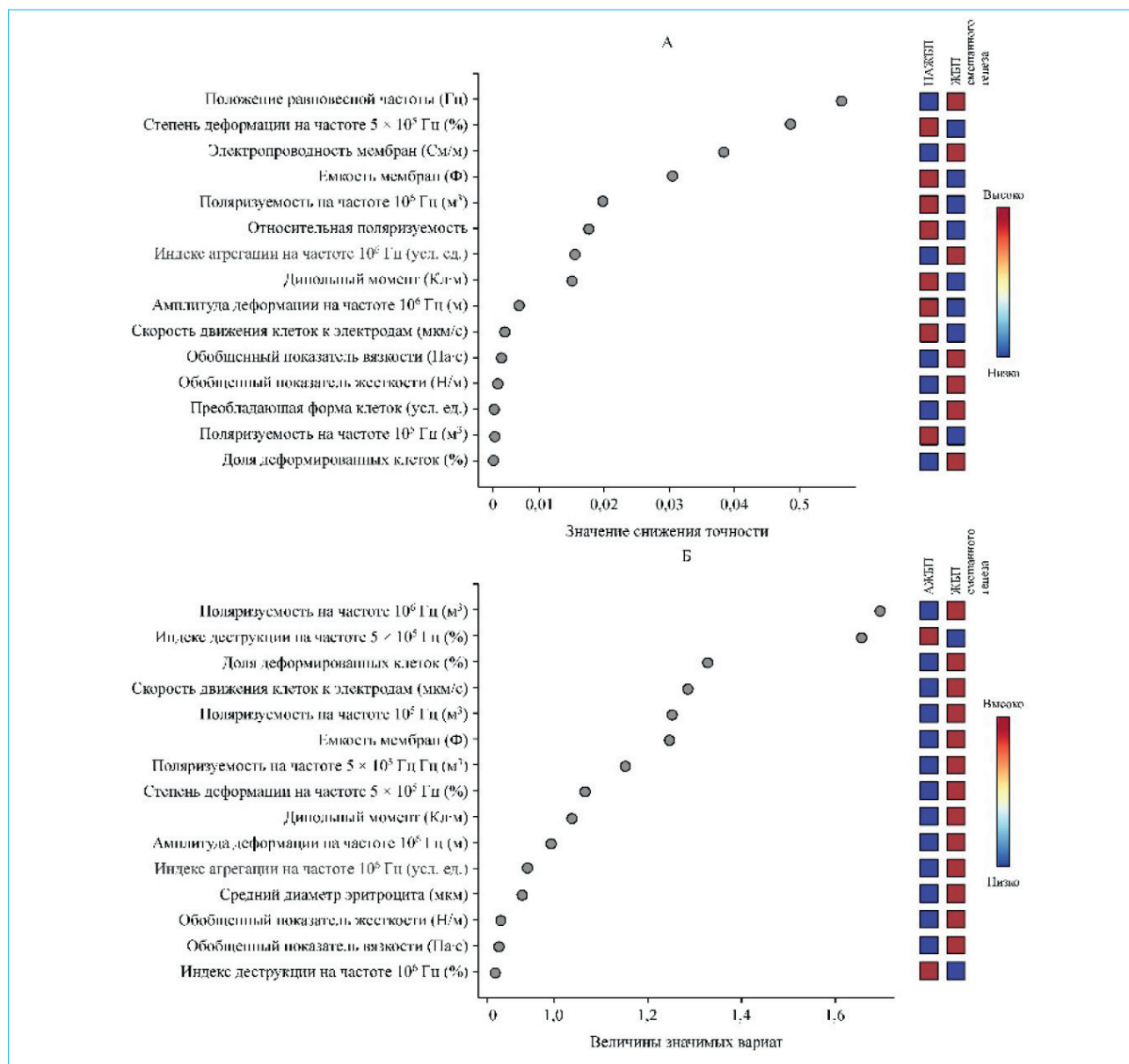


Рисунок 3. Ранжирование электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов по вкладу в дифференцирование между ЖБП смешанного геноза: А — от неалкогольной ЖБП, Б — от алкогольной ЖБП

Figure 3. Ranking of electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes according to their contribution to differentiation between FLD of mixed origin: А — from non-alcoholic FLD, Б — from alcoholic FLD

Положение равновесной частоты (Гц) — Crossover frequency position (Hz); Обобщенный показатель вязкости (Па·с) — Summarized viscosity index (Pa·s); Степень деформации на частоте 5×10^5 Гц (%) — Deformation degree at 5×10^5 Hz (%); Обобщенный показатель жесткости (Н·м) — Summarized rigidity index (N·m); Электропроводность мембран (См/м) — Electrical conductivity of membranes (Sm/m); Преобладающая форма клеток (усл. ед.) — Predominant cell shape (relative units); Емкость мембран (Ф) — Membrane capacity (F); Доля деформированных клеток (%) — Proportion of deformed cells (%); Поляризуемость на частоте ... Гц (м^3) — Polarizability at ... Hz (м^3); Индекс деструкции на частоте ... Гц (%) — Index of RBC destruction at frequency of ... Hz (%); Относительная поляризуемость — Relative polarizability; Средний диаметр эритроцита (мкм) — Average RBC diameter (μm); Индекс агрегации на частоте 10^6 Гц (усл. ед.) — Index of RBC aggregation at 10^6 Hz (relative units); Значение снижения точности — Value of accuracy reduction; Дипольный момент (Кл·м) — Dipole moment (Cl·m); Величины значимых вариантов — Values of significant variants; Амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц (м) — Deformation amplitude at frequency of 10^6 Hz (m); Высоко/Низко — High/Low; ЖБП смешанного геноза — FLD of mixed genesis; Скорость движения клеток к электродам (мкм/с) — Velocity of RBC motion to the electrodes ($\mu\text{m/s}$); НАЖБП — NAFLD; АЖБП — AFLD.

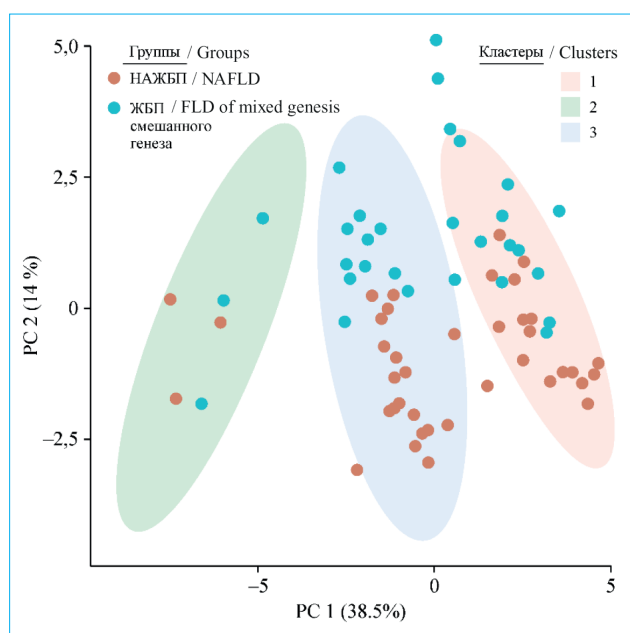


Рисунок 4. Кластерный анализ (K-means clustering) электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с НАЖБП и ЖБП смешанного генеза

Figure 4. Cluster analysis (K-means clustering) of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with NAFLD and FLD of mixed genesis

чувствительность 66,7 %, специфичность 79,5 %; для степени деформации клеток на частоте 5×10^5 Гц — AUC = 0,807, чувствительность 70 %, специфичность 84,6 %; для поляризуемости клеток на частоте 10^6 Гц — AUC = 0,784, чувствительность 80 %, специфичность 69,2 %; для положения равновесной частоты — AUC = 0,748, чувствительность 63,3 %, специфичность 87,2 %. Оптимальной по уровням чувствительности и специфичности с минимальным количеством показателей эритроцитов оказалась комбинированная модель, включающая такие параметры, как степень деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц и емкость мембран, обеспечивая AUC = 0,829 (ДИ: 0,742–0,916), чувствительность 80,9 %, специфичность 83,3 %.

Таблица 2. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные методом Volcano plot (непарная статистика), у пациентов ЖБП различной этиологии (алкогольная ЖБП против ЖБП смешанного генеза) — маркеры для дифференцирования

Table 2. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, studied by the Volcano plot method (unpaired statistics), in patients with FLD of various etiologies (alcoholic FLD versus FLD of mixed origin) — markers for differentiation

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов <i>Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes</i>	Кратность изменений <i>Factor of change (FC)</i>	$\log_2(\text{FC})$	Значения p <i>p values (raw.p val)</i>	$-\log_{10}(p)$
Индекс деструкции на частоте 5×10^5 Гц (%) <i>Destruction index at the frequency of 5×10^5 Hz (%)</i>	3,6763	1,8787	0,000715	3,1453
Емкость клеточной мембраны, Φ <i>Cell membrane capacity, F</i>	0,5565	-0,84775	0,011818	1,9274

При рассмотрении пары «ЖБП смешанной этиологии против алкогольной ЖБП» последовательно были проведены процедуры нормализации уровней параметров, после чего выполнены дискриминантный анализ (рис. 2Б), исследование методом Volcano plot (табл. 2), произведено ранжирование параметров эритроцитов по степени их вклада в различие ЖБП смешанного генеза от алкогольной ЖБП (рис. 3Б).

Из рисунка 2Б видно, что различающихся уровней параметров эритроцитов в данной паре «ЖБП смешанной этиологии против алкогольной ЖБП» меньше, чем в «ЖБП смешанной этиологии против НАЖБП», что подтвердили данные метода Volcano plot (табл. 2). Выявлено лишь два показателя эритроцитов, статистически значимо отличающих ЖБП смешанного генеза от алкогольной ЖБП, — это индекс деструкции на частоте 5×10^5 Гц, который был выше при алкогольной ЖБП ($p = 0,0007$), и емкость мембран клеток, которая оказалась выше при ЖБП смешанного генеза ($p = 0,011$).

Ранжирование вклада электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в различие ЖБП смешанного генеза и алкогольной ЖБП продемонстрировало значимость поляризуемости на частоте 10^6 Гц, доли деформированных клеток, скорости движения к электродам, которые оказались выше у пациентов с ЖБП смешанного генеза по сравнению с показателями при алкогольной ЖБП (рис. 3Б).

Проведение ROC-анализа (рис. 5Б) показало более низкие уровни диагностической точности в различении алкогольной ЖБП и ЖБП смешанного генеза по сравнению с парой «НАЖБП против ЖБП смешанного генеза». Так, использование отдельных показателей эритроцитов в паре «алкогольная ЖБП против ЖБП смешанного генеза» обеспечивало либо достаточные уровни чувствительности при невысокой специфичности — для индекса деструкции на частоте 5×10^5 Гц (AUC = 0,718; чувствительность 86,7 %, специфичность 59,3 %), для доли деформированных клеток (AUC = 0,668; чувствительность 77,3 %, специфичность 59,3 %); либо достаточную специфичность при невысокой чувствительности — для поляризуемости на частоте 10^6 Гц (AUC = 0,705; чувствительность 63,3 %, специфичность 74,1 %),

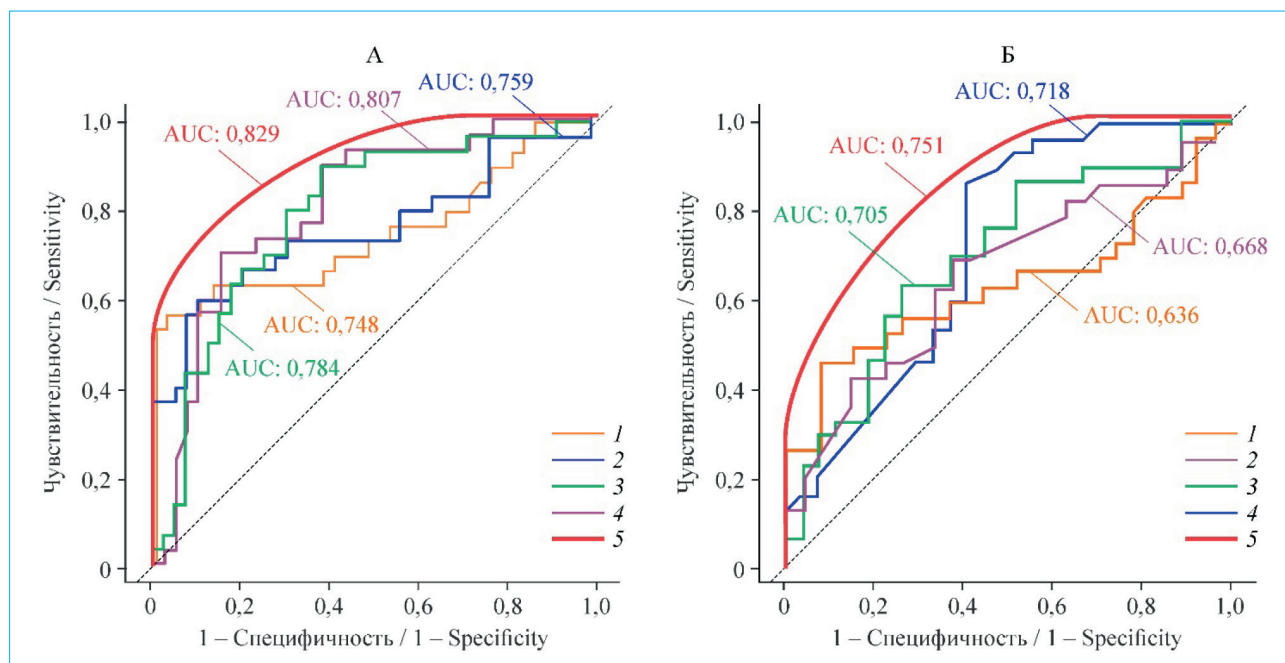


Рисунок 5. ROC-кривые для электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в различении пациентов с ЖБП смешанного генеза: А — от НАЖБП (линии: 1 — положение равновесной частоты (Гц); 2 — емкость мембран (Ф); 3 — поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц (м^3); 4 — степень деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц (%); 5 — комбинированная модель, включающая три параметра: степень деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц и емкость мембран); Б — от АЖБП (линии: 1 — емкость мембран (Ф); 2 — доля деформированных клеток (%); 3 — поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц (м^3); 4 — индекс деструкции эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц (%); 5 — комбинированная модель, включающая три параметра: индекс деструкции эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц и емкость мембран)

Figure 5. ROC curves for electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in distinguishing patients with FLD of mixed origin: A — from NAFLD (lines: 1 — position of crossover frequency (Hz); 2 — membrane capacitance (F); 3 — polarizability of cells at a frequency of 10^6 Hz (m^3); 4 — degree of deformation of erythrocytes at a frequency of 5×10^5 Hz (%); 5 — combined model, including three parameters: the degree of deformation of erythrocytes at a frequency of 5×10^5 Hz, cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz and membrane capacitance); Б — from AFLD (lines: 1 — membrane capacity (F); 2 — proportion of deformed cells (%); 3 — polarizability of cells at a frequency of 10^6 Hz (m^3); 4 — index of destruction of erythrocytes at a frequency of 5×10^5 Hz (%); 5 — combined model, including three parameters: erythrocyte destruction index at a frequency of 5×10^5 Hz, cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz and membrane capacitance)

для емкости мембран (AUC = 0,636; чувствительность 58,1 %, специфичность 74,1 %).

Наиболее оптимальной с точки зрения чувствительности и специфичности при минимальном перечне показателей оказалась модель, состоящая из трех характеристик: индекса деструкции на частоте 5×10^5 Гц, емкости мембран и поляризуемости на частоте 10^6 Гц — AUC = 0,751 (ДИ: 0,611–0,908), чувствительность 79,5 %, специфичность 74,7 % (рис. 5Б).

Корреляционный анализ выявил ассоциации наиболее значимых для различения ЖБП смешанного генеза и алкогольной ЖБП параметров эритроцитов и показателей стиля потребления алкоголя.

Установлены корреляции параметров эритроцитов с некоторыми проявлениями метаболического синдрома. Приводим наиболее значимые величины. Емкость мембран эритроцитов обратно

коррелировала с окружностью талии ($r = -0,419$; $p = 0,02$); индекс деструкции на частоте 10^5 Гц прямо ассоциирован с ИМТ ($r = 0,417$; $p = 0,022$) и степенью ожирения ($r = 0,399$; $p = 0,029$). Индекс деструкции на частоте 5×10^5 Гц прямо коррелировал с уровнем мочевой кислоты ($r = 0,475$; $p = 0,0001$). Деструкция эритроцитов на низкой частоте 10^5 Гц оказалась ассоциированной также с мочевой кислотой ($r = 0,557$; $p = 0,0001$). Выявлены обратные ассоциации показателей поляризуемости с уровнем глюкозы натощак и с уровнем мочевой кислоты ($r = -0,591$; $p = 0,0001$ и $r = -0,514$; $p = 0,0001$ соответственно). Индекс деструкции на частоте 5×10^5 Гц был связан с поляризуемостью на частоте 10^6 Гц и относительной поляризуемостью ($r = -0,480$; $p = 0,003$ и $r = -0,518$; $p = 0,0001$ соответственно); индекс деструкции на частоте 10^5 Гц — с поляризуемостью на частоте 10^6 Гц ($r = -0,422$; $p = 0,023$).

Обсуждение

В проведенных нами ранее исследованиях показаны особенности параметров эритроцитов у пациентов с алкогольной и неалкогольной ЖБП [12–15], но оставалось неясным, чем отличаются НАЖБП и алкогольная ЖБП от ЖБП смешанного генеза по электрическим и вязкоупругим параметрам.

Использование метода диэлектрофореза для данной цели обусловлено возможностью одномоментного получения информации о более чем двадцати параметрах эритроцитов, отражающих состояние как мембран клеток, так и цитоплазмы в ранние сроки, до появления отклонений в традиционно используемой гемограмме [13].

Наиболее значимыми для дифференцирования ЖБП оказались электрические и вязкоупругие показатели эритроцитов, ассоциированные с их резистентностью, состоянием мембран, поверхностным зарядом и способностью к деформации. Для пары «ЖБП смешанного генеза и НАЖБП» существенными для различения оказались пять параметров. Поляризуемость на частоте 10^6 Гц, относительная поляризуемость, емкость мембран были выше при НАЖБП, а повышенный индекс деструкции на частоте 10^5 Гц и более выраженное смещение равновесной частоты в высокочастотный диапазон были ассоциированы с ЖБП смешанного генеза. Последующий анализ с учетом ранжирования влияния показателей эритроцитов на различие ЖБП смешанного генеза и НАЖБП выявил значимость степени деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц, которая затем была включена в состав диагностической модели. В паре «ЖБП смешанного генеза и алкогольная ЖБП» по данным метода Volcano plot значимыми для различия оказываются лишь два параметра: высокий индекс деструкции эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц при алкогольной ЖБП и более высокая емкость мембран при ЖБП смешанного генеза. В последующем анализе выявлен вклад в различие в этой паре поляризуемости клеток на частоте 10^6 Гц.

Известны данные о повышенном гемолизе эритроцитов на фоне алкогольной интоксикации [25, 26], гипергликемии и гиперинсулинемии [27, 28], синдроме цитолиза при диффузных заболеваниях печени [29, 30], дислипидемии [31, 32], повышенном уровне мочевины [33]. Выявлено наличие ассоциаций между вышеописанными факторами и индексом деструкции эритроцитов. Следует заметить, что степень гемолиза на низкой частоте 10^5 Гц была одним из дифференцирующих маркеров ЖБП смешанного генеза и НАЖБП, что отражало хроническое токсическое воздействие этанола на клетки при сочетании метаболического и алкогольного генеза ЖБП, отсутствующего у пациентов с НАЖБП. Смещение равновесной частоты в высокочастотный диапазон также отражало результат длительного воздействия на клетки высоких доз этанола, что было показано нами ранее [12] и определило роль данного показателя в дифференцировании групп с НАЖБП и ЖБП

смешанного генеза. В паре «ЖБП смешанного генеза и алкогольная ЖБП» также значимым оказался индекс деструкции на высокой частоте электрического поля (5×10^5 Гц). В данном случае фактор алкоголя присутствует в обеих группах, но при алкогольной ЖБП установлены более высокие разовые и недельные дозы потребляемого этанола, чем при ЖБП смешанного генеза.

Дозозависимый эффект этанола на выраженность гемолиза показан в экспериментальных работах A. Bertola et al. [34], C. Zheng et al. [35], а также в проспективном исследовании S. Mueller et al. [36]. В большой когорте злоупотребляющих алкоголем ($n = 439$) макроскопические признаки гемолиза наблюдались в 10 % всех исследованных образцов [35]. По данным исследования L.M. Chi et al., этанол индуцирует образование мембранных пор диаметром примерно 13 А, которое может быть связано с нарушением структуры мембранных цитоскелетных белков эритроцитов [37], что впоследствии приводит к гемолитической анемии [25, 26, 38]. Свободный гем может вызывать разнообразные прооксидантные и провоспалительные эффекты [39], повышение сывороточного уровня маркера гемолиза CD163 [35].

Индекс деструкции при исследовании методом диэлектрофореза тесно связан с поляризуемостью клеток, которая отражает их жизнеспособность, биологическую активность и тесно связана с электрическими параметрами клетки [40, 41], содержанием сиаловой кислоты в мембране, электрофоретической подвижностью клеток и индексами агрегации [42]. В экспериментах *in silico* показано, что клетки лиц, систематически потребляющих алкоголь, обладают большей хрупкостью в ответ на гемолитический агент фенолгидразин [35], что согласуется с нашими данными о сниженных уровнях поляризуемости на частоте 10^6 Гц и относительной поляризуемости. Данное обстоятельство определило роль поляризуемости на высоких частотах (10^6 Гц) и относительной поляризуемости как биомаркеров для различения ЖБП смешанного генеза от НАЖБП и алкогольной ЖБП.

Способность эритроцита к деформации обусловлена жидким характером клеточного содержимого, эластичностью эритроцитарной мембраны и относительным избытком поверхностной площади мембраны по отношению к внутриэритроцитарному объему и состоянием гемоглобина [43, 44]. У пациентов с метаболически ассоциированной алкогольной ЖБП изменения эритроцитов усугубляются эффектами длительного воздействия этанола и его метаболитов, что отражается в степени изменения амплитуды деформации на частоте 5×10^5 Гц, определяя значимость данного параметра в различении ЖБП смешанного генеза и НАЖБП [45–48]. Гипергликемия и потенциально повышенные уровни Hb_{A1c} увеличивают обобщенный показатель жесткости клетки и обратно

вливают на ее способность к деформации [49], влияя на обобщенный показатель вязкости клеток и ее деформируемость.

Изменения показателей емкости мембраны оказались более выраженными при смешанном генезе ЖБП, чем при НАЖБП. В то же время в паре «ЖБП смешанного генеза и алкогольная ЖБП» более низкие величины емкости мембран оказались у пациентов с алкогольной этиологией жировой болезни печени. Наличие двух этиологических факторов — метаболического и алкогольного — предполагало более выраженные изменения данного показателя: более низкие величины емкости мембран оказались у пациентов с алкогольной этиологией ЖБП. Однако при алкогольном генезе ЖБП дозы этанола, приводящие к структурным изменениям в мембранах клеток, были существенно выше, вероятно, с большей выраженностью сдвигов, подтверждаемых экспериментами С. Zheng et al. по дозозависимым эффектам этанола [35], выявленными изменениями в соотношении холестерина/фосфолипиды, фракций фосфолипидов, увеличением плотности белков полосы 3, 4.2, 4.9, актина и гликофоринов [50], изменениями профиля жирных кислот мембран эритроцитов [51], что в большей степени повлияло на показатель емкости мембран эритроцитов при алкогольной ЖБП.

Заключение

Таким образом, наиболее значимыми для дифференцирования ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) от НАЖБП при использовании метода Volcano plot оказались поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц ($p = 6,49 \times 10^{-5}$), емкость клеточной мембраны

эритроцитов ($p = 0,00077$) и относительная поляризуемость ($p = 0,001$), уровни которых были выше у пациентов с НАЖБП. Индекс деструкции эритроцитов на частоте 10^5 Гц оказался выше при смешанном генезе ЖБП ($p = 0,047$), а равновесная частота смещена в высокочастотный диапазон по сравнению с показателями при НАЖБП ($p = 0,0005$). Дискриминантный анализ дополнительно выявил значимость степени деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц в различении ЖБП смешанного генеза и НАЖБП. При дифференцировании ЖБП смешанного генеза от НАЖБП диагностическая модель, включающая степень деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц и емкость мембран, обеспечила AUC = 0,829 (ДИ: 0,742–0,916), чувствительность 80,9 %, специфичность 83,3 %.

Установлены два показателя эритроцитов, статистически значимо отличающих ЖБП смешанного генеза от алкогольной ЖБП (Volcano plot) — это индекс деструкции на частоте 5×10^5 Гц, который был выше при алкогольной ЖБП ($p = 0,0007$), и емкость мембран клеток, величина которой преобладала при ЖБП смешанного генеза ($p = 0,011$). При различении ЖБП смешанного генеза от алкогольной ЖБП комбинированная модель с включением трех параметров эритроцитов — индекса деструкции на частоте 5×10^5 Гц, емкости мембран эритроцитов и поляризуемости на частоте 10^6 Гц — показала наиболее высокие уровни диагностической точности — AUC = 0,751 (ДИ: 0,611–0,908) с чувствительностью 79,5 %, специфичностью 74,7 %.

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, изученные с помощью метода диэлектрофореза, следует рассматривать как перспективные биомаркеры в дальнейших исследованиях для диагностики диффузной патологии печени.

Литература / References

- Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: The state of the disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052
- Paik J.M., Golabi P., Biswas R., Alqahtani S., Venkatesan C., Younossi Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease are major drivers of liver mortality in the United States. *Hepatology Commun*. 2020;4(6):890–903. DOI: 10.1002/hep4.1510
- Craciun A., Lackner C., Cortez-Pinto H. Nonalcoholic fatty liver disease versus alcohol-related liver disease: Is it really so different? *Curr Pharm Des*. 2020;26(10):1093–109. DOI: 10.2174/1381612826666200122152417
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
- Seitz H.K., Mueller S., Hellerbrand C., Liangpunsakul S. Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4(3):147–51. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.12.01
- Aberg F., Puukka P., Salomaa V., Männistö S., Lundqvist A., Valsta L., et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: Follow-up of population cohorts. *Hepatology*. 2020;71(3):835–48. DOI: 10.1002/hep.30864
- Yi S.W., Choi J.S., Yi J.J., Lee Y.H., Han K.J. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: A prospective cohort study in Korea. *Cancer*. 2018;124(13):2748–57. DOI: 10.1002/cncr.31406
- Idalsoaga F., Kulkarni A.V., Mousa O.Y., Arrese M., Arab J.P. Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: Two intertwined entities. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:448. DOI: 10.3389/fmed.2020.00448
- Chen Z., Ma Y., Cai J., Sun M., Zeng L., Wu F. et al. Serum biomarkers for liver fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2022;537:16–25. DOI: 10.1016/j.cca.2022.09.022
- Райхельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Грецишников В.П., Оковитый С.В., Деев Т.А. и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35–44. [Raikhelson K.L., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikov V.P., Okovityy S.V., Deev T.A. et al. Fatty liver disease: new nomenclature and its adaptation in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44.]

- Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Okovityi S.V., Deeva T.A., et al. Steatotic liver disease: New nomenclature and its localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2024-961
12. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Генералов В.М., Кручинин В.Н. и др. Возможности метода диэлектрофореза эритроцитов в дифференцировании жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза у мужчин. *Атеросклероз*. 2020;16(4):27–42. [Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Generalov V.M., Kruchinin V.N., et al. Possibilities of the method of dielectrophoresis of erythrocytes in distinction of patients with fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis. *Atherosclerosis*. 2020;16(4):27–42. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20200404
 13. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурманов А.Г., Медведев А.А., Сафатов А.С., Сергеев А.Н. и др. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск: ЦЭРИС, 2011. [Generalov V.M., Kruchinina M.V., Durymanov A.G., Medvedev A.A., Safatov A.S., Sergeev A.N., et al. Dielectrophoresis in the diagnosis of infectious and non-infectious diseases. Novosibirsk: CERIS Publ., 2011. (In Russ.)].
 14. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Генералов К.В., Кручинин В.Н. и др. Острое воздействие этанола на эритроциты *in vitro*: новый подход к дифференциальной диагностике жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;172(12):122–34. [Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Gromov A.A., Generalov V.M., Generalov K.V., Kruchinin V.N., et al. Acute effects of ethanol on erythrocytes *in vitro*: a new approach to differential diagnosis of fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;172(12):122–34. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134
 15. Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Белковец А.В., Кручинина Э.В. Диагностические модели, включающие электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, для дифференцирования жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(6): принято в печать. [Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Parulikova M.V., Belkovets A.V., Kruchinina E.V. Diagnostic models, including electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, for differentiating fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic origin. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(6): in press. (In Russ.)].
 16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical practice guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
 17. Khang A.R., Lee H.W., Yi D., Kang Y.H., Son S.M. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:181–90. DOI: 10.2147/DMSO.S189544
 18. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр). *Практическая медицина*. 2010;5(44):81–101. [Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (2nd revision). *Practical medicine*. 2010;5(44):81–101. (In Russ.)].
 19. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A., Sevastianova K., Bergholm R., Johansson L.M., et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137(3):865–72. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.005
 20. Shah A.G., Lydecker A., Murray K., Tetri B.N., Contos M.J., Sanyal A.J.; Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104–12. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.033
 21. Breiman L. Random forests. *Machine Learning*. 2001;45:5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324
 22. Uslusoy H.S., Nak S.G., Gülten M., Biyikli Z. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. *World J Gastroenterol*. 2009;15(15):1863–8. DOI: 10.3748/wjg.15.1863
 23. Burt A.D., Ferrell L.D., Hübscher S.G. MacSween's pathology of the liver, 8th Edition. Elsevier; 2024.
 24. Zhang X., Wong G.L., Wong V.W. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):128–41. DOI: 10.3350/cmh.2019.0001n
 25. Osna N.A., Tikhonovich I., Ortega-Ribera M., Mueller S., Zheng C., Mueller J., et al. Alcohol-associated liver disease outcomes: Critical mechanisms of liver injury progression. *Biomolecules*. 2024;14(4):404. DOI: 10.3390/biom14040404
 26. Mueller S. Pathophysiology of alcoholic hepatitis: Emerging role of enhanced red blood cell turnover. In: Mueller S., Heilig M. (eds) *Alcohol and alcohol-related diseases*. Springer, Cham; 2023:1211–23. DOI: 10.1007/978-3-031-32483-3_64
 27. Wang Y., Yang P., Yan Z., Liu Z., Ma Q., Zhang Z., et al. The relationship between erythrocytes and diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2021;2021:6656062. DOI: 10.1155/2021/6656062
 28. Kruchinina M.V., Gromov A.A., Generalov V.M., Kruchinin V.N. Possible differential diagnosis of the degrees of rheological disturbances in patients with type 2 diabetes mellitus by dielectrophoresis of erythrocytes. *J Pers Med*. 2020;10(3):60. DOI: 10.3390/jpm10030060
 29. Mueller S. Evidence for red blood cell-derived aspartate aminotransferase in heavy drinkers. In: Mueller S., Heilig M. (eds) *Alcohol and alcohol-related diseases*. Springer, Cham; 2023:785–93. DOI: 10.1007/978-3-031-32483-3_41
 30. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Generalov V.M., Kruchinin V.N. Peculiarities of erythrocytic parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*. 2016;6(1):6–14. DOI: 10.4236/jasmi.2016.61002
 31. Dimeski G., Mollee P., Carter A. Increased lipid concentration is associated with increased hemolysis. *Clin Chem*. 2005;51(12):2425. DOI: 10.1373/clinchem.2005.058644
 32. Gils C., Hansen D.L., Nybo M., Frederiksen H. Elevated Hemolysis Index is associated with higher risk of cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(8):1497–505. DOI: 10.1515/cclm-2023-0114
 33. Wang Y., Ming J., Guo Z., Zhang W., Li X., Zhou S., et al. Association of serum uric acid with anemia in U.S. adults: A cross-sectional study using secondary data. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):291. DOI: 10.1186/s12872-023-03291-y
 34. Bertola A., Mathews S., Ki S.H., Wang H., Gao B. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model). *Nat Protoc*. 2013;8(3):627–37. DOI: 10.1038/nprot.2013.032

35. Mueller S., Chen C., Mueller J., Wang S. Novel Insights into Alcoholic Liver Disease: Iron Overload, Iron Sensing and Hemolysis. *J Transl Int Med.* 2022;10(2):92-124. DOI: 10.2478/jtim-2021-0056
36. Mueller S., Mueller J. Alcohol and mortality: First preliminary lessons from a prospective 15 year follow-up study In: Mueller S., Heilig M. (eds) *Alcohol and alcohol-related diseases.* Springer, Cham; 2023:81–102. DOI: 10.1007/978-3-031-32483-3_7
37. Chi L.M., Wu W.G. Mechanism of hemolysis of red blood cell mediated by ethanol. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1062(1):46–50. DOI: 10.1016/0005-2736(91)90333-4
38. Bartel M., Hofmann V., Wang S., Mueller J., Sundermann T.R., Mueller S. Confounders of serum phosphatidylethanol: Role of red blood cell turnover and cirrhosis. *Hepat Med.* 2023;15:195–208. DOI: 10.2147/HMER.S420732
39. Immenschuh S., Baumgart-Vogt E., Mueller S. Heme oxygenase-1 and iron in liver inflammation: A complex alliance. *Curr Drug Targets.* 2010;11(12):1541–50. DOI: 10.2174/1389450111009011541
40. Sebastián J.L., Muñoz S., Sancho M., Martínez G., Kaler K.V. Polarizability of red blood cells with an anisotropic membrane. *Phys Rev E.* 2010;81(2):022901. DOI: 10.1103/PhysRevE.81.022901
41. Generalov K., Generalov V., Safatov A., Durymanov A., Buryak G., Kruchinina M., et al. Nonlinear polarizability of erythrocytes in non-uniform alternating electric field. *Open Journal of Biophysics.* 2014;4:97–103. DOI: 10.4236/ojbiophys.2014.43011
42. Jovtchev S., Djenev I., Stoeff S., Stoylov S. Role of electrical and mechanical properties of red blood cells for their aggregation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 2000;164(2–3):95–104. DOI: 10.1016/S0927-7757(99)00345-3
43. Ebrahimi S., Bagchi P. A computational study of red blood cell deformability effect on hemodynamic alteration in capillary vessel networks. *Sci Rep.* 2022;12(1):4304. DOI: 10.1038/s41598-022-08357-z
44. Chen W., Shao S., Cai H., Han J., Guo T., Fu Y., et al. Comparison of erythrocyte membrane lipid profiles between NAFLD patients with or without hyperlipidemia. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:9501826. DOI: 10.1155/2020/9501826
45. Rabai M., Detterich J.A., Wenby R.B., Toth K., Meiselman H.J. Effects of ethanol on red blood cell rheological behavior. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;56(2):87–99. DOI: 10.3233/CH-2012-1632
46. Palmieri V.O., Cicco G., Minerva F., Portincasa P., Grattagliano I., Memeo V., et al. Red blood cells (RBC) deformability and aggregability: Alterations in alcoholism. *Adv Exp Med Biol.* 2006;578:125–31. DOI: 10.1007/0-387-29540-2_20
47. Liu L., Huang S., Xu X., Han J. Study of individual erythrocyte deformability susceptibility to INFeD and ethanol using a microfluidic chip. *Sci Rep.* 2016;6:22929. DOI: 10.1038/srep22929
48. Brun J.F., Varlet-Marie E., Myzia J., Raynaud de Mauverger E., Pretorius E. Metabolic influences modulating erythrocyte deformability and eryptosis. *Metabolites.* 2021;12(1):4. DOI: 10.3390/metabo12010004
49. Carquin M., D'Auria L., Pollet H., Bongarzone E.R., Tyteca D. Recent progress on lipid lateral heterogeneity in plasma membranes: From rafts to submicrometric domains. *Prog Lipid Res.* 2016;62:1–24. DOI: 10.1016/j.plipres.2015.12.004
50. Bulle S., Reddy V.D., Padmavathi P., Maturu P., Puvvada P.K., Nallanchakravarthula V. Association between alcohol-induced erythrocyte membrane alterations and hemolysis in chronic alcoholics. *J Clin Biochem Nutr.* 2017;60(1):63–9. DOI: 10.3164/jcbn.16-16
51. Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Кручинина Э.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов в дифференцировании пациентов с жировой болезнью печени алкогольного, неалкогольного и смешанного генеза. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(43):28–41. [Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Parulikova M.V., Kruchinina E.V. Fatty acids of erythrocyte membranes in differentiating patients with fatty liver disease of alcoholic, non-alcoholic and mixed origin. *Effective pharmacotherapy.* 2023;19(43):28–41. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-43-28-41

Сведения об авторах

Кручинина Маргарита Витальевна* — доктор медицинских наук, доцент; ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: kruchmargo@yandex.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

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

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

Information about the authors

Margarita V. Kruchinina* — Dr. Sci. (Med.), Docent; Leading Researcher, Head of the Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.

Contact information: kruchmargo@yandex.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

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

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Паруликова Марина Владимировна — врач-гастроэнтеролог, старший преподаватель Отдела образования, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Контактная информация: m_parulikova@mail.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8305-4091>

Громов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Контактная информация: gromov.center@rambler.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

Marina V. Parulikova — Gastroenterologist, Senior Lecturer at the Department of Education, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: m_parulikova@mail.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8305-4091>

Andrei A. Gromov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Head of the Thrombosis Prevention Center, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: gromov.center@rambler.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

Поступила: 29.03.2024 Принята: 23.05.2024 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 29.03.2024 Accepted: 23.05.2024 Published: 30.06.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1215-3218>
UDC 616.36-003.826-07:612.111.6



Electrical and Viscoelastic Parameters of Erythrocytes as a Part of Diagnostic Models for Differentiating Fatty Liver Disease of Mixed Genesis from Non-Alcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease

Margarita V. Kruchinina^{1,2*}, Marina F. Osipenko², Marina V. Parulikova¹, Andrei A. Gromov¹

¹ *Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation*

² *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*

Aim: creation of diagnostic models including electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes to distinguish fatty liver disease of mixed etiology (metabolic + alcoholic) from non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease.

Materials and methods. We examined 46 men with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), 43 men with alcoholic fatty liver disease (AFLD), as well as 54 men with fatty liver disease (FLD) of mixed genesis (metabolic + alcohol-related); average age of the patients included in the study made 48.4 ± 9.6 years. The diagnosis was established on the basis of liver ultrasound findings and FLI liver steatosis index with a fibrosis grade of F1 or less (FibroScan® 502, Echosens, France). The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes were investigated by the diagnostic technique of dielectrophoresis using an electrooptical cell detection system.

Results. The most significant parameters for differentiating fatty liver disease of mixed genesis (metabolic + alcoholic) from NAFLD using the Volcano plot have turned out to be cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz ($p = 6.49 \times 10^{-5}$), erythrocyte cell membrane capacity ($p = 0.00077$), relative polarizability ($p = 0.001$), the levels of which were higher in patients with NAFLD. On the contrary, the index of red blood cells destruction at 10^5 Hz was higher in FLD of the mixed genesis ($p = 0.047$) and the crossover frequency was shifted to the high frequency range more than in NAFLD ($p = 0.0005$). The discriminant analysis has additionally revealed the significance of the degree of erythrocyte deformation at 5×10^5 Hz in distinguishing between mixed-genesis FLD and NAFLD. In differentiating FLD of mixed genesis from NAFLD, a diagnostic model incorporating the above red blood cells parameters has provided an AUC of 0.829 (confidential interval: 0.742–0.916), sensitivity of 80.9 %, and specificity of 83.3 %.

Two indicators of red blood cells have been established that statistically significantly distinguish the mixed-genesis FLD from the AFLD (Volcano plot); these are the index of red blood cells destruction at a frequency of 5×10^5 Hz, which was higher with AFLD ($p = 0.0007$), and the capacity of cell membranes, the value of which prevailed in mixed-genesis FLD ($p = 0.011$). When distinguishing the mixed-genesis FLD from the AFLD, the combined model with the inclusion of three parameters of red blood cells, namely the index of red blood cells destruction at a frequency of 5×10^5 Hz, the capacity of erythrocyte membranes, and polarizability at a frequency of 10^6 Hz, has shown the highest levels of diagnostic accuracy, namely AUC = 0.751 (confidential interval: 0.611–0.908) with a sensitivity of 79.5 %, specificity of 74.7 %.

Conclusion. The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes studied using the diagnostic technique of dielectrophoresis should be considered as promising biomarkers for the diagnosis of diffuse liver disease.

Keywords: fatty liver disease, genesis, diagnostic models, erythrocytes, red blood cells, dielectrophoresis

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

The work was carried out according to the State assignment within the framework of the budget themes “Study of molecular genetic and molecular biological mechanisms of the development of common therapeutic diseases in Siberia to improve approaches to their early diagnosis and prevention”, 2024–2028 (FWNR-2024-0004), “Improving methods of diagnosis, prevention and treatment of patients with common diseases of the hepatobiliary system and gastrointestinal tract in Siberia”, 2023–2025 (FWNR-2023-0003).

For citation: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Parulikova M.V., Gromov A.A. Electrical and Viscoelastic Parameters of Erythrocytes as a Part of Diagnostic Models for Differentiating Fatty Liver Disease of Mixed Genesis from Non-Alcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1215-3218>

Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в составе диагностических моделей для дифференцирования жировой болезни печени смешанного генеза от неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени

М.В. Кручинина^{1,2*}, М.Ф. Осипенко², М.В. Паруликова¹, А.А. Громов¹

¹ НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Российская Федерация

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

Цель исследования: создание диагностических моделей, включающих электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, для различения жировой болезни печени смешанной этиологии (метаболическая + алкогольная) от неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени.

Материалы и методы. Обследованы 46 мужчин с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП), 43 мужчины с алкогольной жировой болезнью печени (АЖБП) и 54 мужчины с жировой болезнью печени (ЖБП) смешанного генеза (метаболический + алкогольный); средний возраст обследованных составил $48,4 \pm 9,6$ года. Диагноз был выставлен на основании данных ультразвукового исследования печени и индекса стеатоза печени FLI со степенью фиброза не более F1 (FibroScan® 502, Echosens, Франция). Электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов исследованы методом диэлектрофореза с помощью электрооптической системы детекции клеток.

Результаты. Наиболее значимыми для дифференцирования ЖБП смешанного генеза (метаболический + алкогольный) от НАЖБП при использовании метода Volcano plot оказались поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц ($p = 6,49 \times 10^{-5}$), емкость клеточной мембраны эритроцитов ($p = 0,00077$) и относительная поляризуемость ($p = 0,001$), уровни которых были выше у пациентов с НАЖБП. Напротив, индекс деструкции эритроцитов на частоте 10^5 Гц оказался выше при смешанном генезе ЖБП ($p = 0,047$), а равновесная частота смещена в высокочастотный диапазон по сравнению с показателями при НАЖБП ($p = 0,0005$). Дискриминантный анализ дополнительно выявил значимость степени деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц в различении ЖБП смешанного генеза и НАЖБП. Диагностическая модель при дифференцировании ЖБП смешанного генеза от НАЖБП, включающая вышеописанные параметры эритроцитов, обеспечила AUC 0,829 (доверительный интервал (ДИ): 0,742–0,916), чувствительность — 80,9 %, специфичность — 83,3 %.

Установлены два показателя эритроцитов, статистически значимо отличающие жировую болезнь печени смешанного генеза от АЖБП (Volcano plot), — это индекс деструкции на частоте 5×10^5 Гц, который был выше при АЖБП ($p = 0,0007$), и емкость мембран клеток, величина которой преобладала при ЖБП смешанного генеза ($p = 0,011$). При различении ЖБП смешанного генеза от АЖБП комбинированная модель с включением трех параметров эритроцитов — индекса деструкции на частоте 5×10^5 Гц, емкости мембран эритроцитов и поляризуемости на частоте 10^6 Гц — показала наиболее высокие уровни диагностической точности: AUC = 0,751 (ДИ: 0,611–0,908) с чувствительностью 79,5 %, специфичностью 74,7 %.

Заключение. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, изученные с помощью метода диэлектрофореза, следует рассматривать как перспективные биомаркеры для диагностики диффузной патологии печени.

Ключевые слова: жировая болезнь печени, генез, диагностические модели, эритроциты, диэлектрофорез

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетных тем «Изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их ранней диагностике и профилактике», 2024–2028 гг. (FWNR-2024-0004), «Совершенствование методов диагностики, профилактики и лечения больных распространенными заболеваниями гепатобилиарной системы и желудочно-кишечного тракта в Сибири», 2023–2025 гг. (FWNR-2023-0003).

Для цитирования: Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Громов А.А. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов в составе диагностических моделей для дифференцирования жировой болезни печени смешанного генеза от неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1215-3218>

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver diseases worldwide, reaching 25–30 % [1]. Since its first description in 1980, NAFLD has been considered a form distinct from alcohol-related fatty liver disease

(AFLD), despite the fact that both diseases share common pathophysiological mechanisms, genetic and epigenetic factors and often coexist [2]. Both diseases are characterised by a wide range of histological features, ranging from isolated steatosis to steatohepatitis and cirrhosis [3]. The distinction between NAFLD and alcohol-related FLD is currently

based on the amount of alcohol consumed, which is nominally established [4, 5]. Given the synergistic effect between alcohol consumption, obesity and metabolic dysfunction, it is likely that alcohol consumption serves as a significant risk factor for liver disease progression in NAFLD and metabolic syndrome [6–8].

According to F. Idalsoaga et al., there are patients with alcohol-related liver disease in clinical practice having metabolic cofactors (alcohol-related fatty liver disease with metabolic syndrome) and patients with NAFLD who consume alcohol, which is contributing to the pathological process (metabolically associated fatty liver disease with alcoholic component). These patient populations tend to the opposite poles of those with non-alcoholic liver disease without alcohol contribution and alcoholic one without manifestations of metabolic syndrome [9]. Establishing the predominant etiological factor in patients with FLD is a challenging clinical task, due to the similarity of histological picture when performing liver biopsy, changes when using imaging methods [3], overlapping metabolic profiles [2], unidirectional changes in biomarkers included in diagnostic panels (Ash-Fibro Test, Nash-Fibro Test algorithms as part of the FibroMax test, FM) [9, 10].

The term “steatotic liver disease” (SLD, or “hepatic steatosis”) proposed in 2023 includes pathology with different etiological factors for the development of steatosis (cardiometabolic, alcohol, hepatitis viruses, drugs and others), including steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction, metabolically associated alcoholic disease [11], which indicates the relevance of this problem.

Our previous studies have shown the capability of using the electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes studied diagnostic technique of di-electrophoresis in establishing the etiology of FLD [12–15].

The aim of this study is as follows: to create diagnostic models including electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes for distinguishing FLD of mixed etiology (metabolic + alcohol-related) from non-alcoholic and alcohol-related fatty liver disease.

Materials and methods

We have examined 46 men (average age – 48.6 ± 8.7 years) with NAFLD; 43 men with alcohol-related fatty liver disease (average age – 47.6 ± 10.1 years) and 54 men (average age – 49.1 ± 9.9 years) with fatty liver disease of mixed genesis (metabolic + alcohol-related).

Inclusion criteria for the study: male gender; age between 25 and 65 years; a verified diagnosis of “fatty liver disease” (FLD) according to generally accepted criteria based on the results of ultrasound examination of the abdominal cavity organs; degree of liver fibrosis which is not higher than the 1st

degree according to indirect elastometry (FibroScan® 502, Echosens, France); abstinence from alcohol for 7–10 days; signing an informed consent to participate in the study.

Exclusion criteria: female gender; age younger than 25 and older than 65 years; FLD associated with viral, medically induced, autoimmune, genetically determined liver diseases, parenteral nutrition; early withdrawal periods (less than 7–10 days); degrees of liver fibrosis exceeding the first one, according to indirect elastometry; clinically significant severe concomitant pathology in the acute stage.

The NAFLD has been diagnosed in accordance with the criteria of clinical recommendations [16]. The diagnosis of NAFLD has been confirmed by the index of NAFLD liver fat score [17]. Most of the patients (73.9 %) have not consumed alcohol at all or have occasionally (3 to 4 times a year) used low doses of alcohol (on average 17.8 ± 8.5 g per day equivalent to pure ethanol). The data of the questionnaires and biochemical parameters made it possible to exclude the alcoholic etiology of FLD.

The alcoholic genesis of steatosis has been established according to the data of reliably confirmed presence of systematic alcohol consumption at present, and in the past medical history (using CAGE questionnaire and AUDIT test) in combination with the results of clinical and instrumental examination. Mixed etiology (metabolic + alcohol-related) has been diagnosed in case of regular alcohol consumption in patients with manifestations of metabolic syndrome according to the Recommendations of Experts of the Russian Scientific Society of Cardiologists [18].

Other liver pathology as a cause of steatosis has been excluded.

Signs of metabolic syndrome have been detected in patients with NAFLD and FLD of mixed genesis, which have been assessed according to the following criteria: the main criterion – central (abdominal) type of obesity, waist circumference is equal exceeds 94 cm; additional criteria are blood pressure $> 130/85$ mmHg or treatment of arterial hypertension with medical drugs; increased triglyceride levels (≥ 1.7 mmol/L); decrease in the level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) (< 1.0 mmol/L); content enhancement of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) > 3.0 mmol/L; fasting plasma glucose concentration ≥ 6.1 or 7.8 mmol/L – 2 hours after glucose tolerance test. Metabolic syndrome has been considered as reliable when three criteria were present: one main and two additional criteria [18].

As a comparison group, 38 men (average age – 47.9 ± 14.3 years) have been selected; they had a healthy lifestyle, and consumed alcohol not more than once a month in doses not exceeding 20 g per day in terms of pure ethanol, without any

manifestation of pathology of internal organs and onset of metabolic syndrome.

All examined persons have undergone a study of biochemical parameters, including liver function tests, lipid profile parameters; liver steatosis index called FLI (Fatty Liver Index) [16], NAFLD liver fat score [19] and CARO [20] have been determined. The degree of liver fibrosis severity has been determined using the technique of indirect elastometry of the liver on FibroScan® 502 device (Echosens, France) (from F0 to F4 according to METAVIR scale). It has not exceeded F1 in patients with FLD, but it has corresponded to F0 degree in the comparison group.

Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes have been studied in all examined patients using the diagnostic technique of dielectrophoresis in a non-uniform alternating electric field by means of an electrooptical cell detection system [13]: mean cell diameter (μm), fractions of discocytes, spherocytes, deformed cells (%), polarizability of cells at different frequencies of the range (m^3), relative polarizability (ratio of the index value at 10^6 Hz to 10^5 Hz), summarized index of rigidity ($\text{N}\cdot\text{m}$), viscosity ($\text{Pa}\cdot\text{s}$), electrical conductivity of membranes (Sm/m), indices of red blood cells (RBC) destruction (at different frequencies of the range) (%) and RBC aggregation (relative units), amplitude of RBC deformation at 10^6 Hz (m), degree of cell deformation at 5×10^5 Hz (%), RBC membrane capacitance (F), velocity of RBC motion to the electrodes ($\mu\text{m}/\text{s}$), position of crossover frequency (Hz), value of dipole moment ($\text{Cl}\cdot\text{m}$). The original CELLFIND software package has been used for cell image recognition and computer data processing. The reproducibility error of the technique is equal to 7–12 %.

Statistical data processing has been performed using IBM SPSS Statistics v. 26.0 (IBM Corp., USA). In case of normal distribution (Kolmogorov – Smirnov test), the mean (M) and standard deviation (SD) have been calculated. When comparing two normally distributed samples, the Student's *t*-test has been used. In the absence of a normal distribution, a median (*Me*), and 25th and 75th percentiles (*Me* (25 %; 75 %)) have been calculated, and the reliability of the differences in the values has been assessed using non-parametric test criteria (e.g., the Mann – Whitney U-test, the Kraskell – Wallis test), the Pearson's chi-squared test has been applied. The critical significance level of the null hypothesis (*p*) has been assumed to be equal to 0.05. The relationships between the traits have been assessed by calculating Pearson's linear correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient.

The orthogonal partial least squares discriminant analysis (OPLS-DA) has allowed us to identify the differences, the unpaired *t*-test (comparison of parameter levels of patient groups in pair) and

the Volcano plot and a system of machine learning algorithm named Random Forest have been used, using MATLAB software (R2019a, Math Works) and the R programming language [21]. A ROC analysis has also been performed.

Results

The presence of hepatic steatosis in all examined patients has been confirmed by values of the FLI liver steatosis index exceeding 60 (with a probability of more than 78 %) [16], and the NAFLD liver fat score exceeding -0.64 (with sensitivity 86 %, specificity 71 %) [17]. All patients with NAFLD and mixed-genesis FLD have shown evidence of the metabolic syndrome, such as abdominal obesity, arterial hypertension, hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, we have also found statistically significant increase in insulin, fasting blood glucose, and uric acid. The CARO index value of less than 0.33 indicates the presence of insulin resistance in all patients with NAFLD and a mixed-genesis FLD [20].

Patients with FLD of an alcohol-related and mixed genesis had an AUDIT test score of ≥ 8 points and positive answers to 3–4 questions on the CAGE questionnaire. Most of the patients observed with alcohol-related FLD have consumed alcohol regularly (more than 2–3 times per week) over a period of 8 to 22 years, the single dose of alcohol consumed has amounted to 128.5 ± 80.8 g and the weekly dose was 653.7 ± 473.2 g expressed as pure ethanol. 65.1 % of patients have indicated a preference for strong alcoholic drinks (vodka, cognac, whiskey), 30.2 % of persons have consumed alcoholic drinks of various strengths, including strong alcohol. Patients with mixed-genesis FLD (metabolic + alcohol-related) have also consumed alcohol on a regular basis at a frequency of ≥ 1 time per week with a preference for strong alcoholic drinks in ~60 % of cases, but with lower single and weekly alcohol doses (108.2 ± 65.3 and 219.8 ± 120.7 g, respectively, expressed as pure ethanol).

The activity of most hepatic enzymes (transaminases, GGTP, alkaline phosphatase), the content of total bilirubin and serum iron, reflecting liver damage, were higher in patients with FLD than in the comparison group, staying within the reference values or with minimal deviations from them, which did not exclude the presence of steatohepatitis [22]. Activity of AST and GGTP, de Ritis ratio, direct bilirubin and serum iron content have been higher in patients with alcoholic genesis of FLD compared to other groups, which indirectly confirms the severity of toxic effects of high doses of ethanol on hepatocytes [23]. The content of total protein and albumin in patients with FLD has been comparable with the values of the male comparison group. This

fact evidences a preservation of protein-synthetic function of the liver. Dyslipidaemia has been detected in all groups of patients with FLD, the highest levels of total cholesterol and triglycerides have been found in the group with mixed genesis of the disease; HDL-C in patients with alcoholic FLD was higher than in NAFLD, which probably reflects the presence of regular alcohol consumption [23]. The liver stiffness investigated by indirect elastometry has tended to increase in patients with NAFLD, mixed-genesis FLD compared to a group of healthy men [24]. Liver density has turned out to be significantly higher in patients with alcoholic genesis of FLD than in the control group ($p = 0.028$). This confirms that ethanol is a relevant factor for fibrogenesis [23].

Patients with FLD have differed from the comparison group by a lower proportion of discocytic and a higher proportion of spherocytic, deformed forms of erythrocytes. The RBCs of patients with FLD have indicated lower values of amplitude of RBC deformation, membrane capacity, velocity of RBC motion to the electrodes, dipole moment value, polarizability at high electric field frequencies of 10^6 and 0.5×10^6 Hz, and relative polarizability compared to the control group, and, in contrast, higher levels of summarized indices for viscosity, rigidity, electrical conductivity, RBC aggregation and destruction at all electric field frequencies, and polarizability at low field frequencies of 0.1×10^6 and 0.05×10^6 Hz ($p < 0.000001$). A shift of the crossover frequency into the high frequency range (more than 0.5×10^6 Hz) has been detected in patients with FLD. The most pronounced deviations in the parameters of erythrocytes compared with healthy individuals have been found in patients with alcohol-related and mixed-genesis FLD [12–15].

In the alcoholic genesis of FLD, the index of RBC destruction has turned out to be statistically significantly higher at a frequency of 5×10^5 Hz ($p = 0.016$), the crossover frequency was more shifted to the high-frequency range ($p = 2.13 \times 10^{-6}$). On the contrary, the cell membrane capacity ($p = 1.21 \times 10^{-11}$), the degree of change in the amplitude of RBC deformation at a frequency of 5×10^5 Hz ($p = 2.38 \times 10^{-8}$), the polarizability of cells at a frequency of 10^6 Hz ($p = 9.38 \times 10^{-8}$), the velocity of RBC motion to the electrodes ($p = 4.32 \times 10^{-6}$), the magnitude of the dipole moment ($p = 1.66 \times 10^{-5}$), and the relative polarizability ($p = 2.35 \times 10^{-5}$) were lower in AFLD compared with NAFLD [15].

A normalization of electrical and viscoelastic indices of erythrocytes has been performed on the median (centred on the mean value) to create a differential diagnostic model in the pair “FLD of mixed etiology vs. NAFLD” (Fig. 1).

To identify differences in the normalized levels of erythrocyte parameters in patients with FLD of mixed etiology and NAFLD, a discriminant analysis (OPLS-DA) has revealed a list of erythrocyte parameters that differ significantly between the groups depending on the RBC levels (Fig. 2A).

The use of the Volcano plot method (unpaired statistics) has ensured the establishment of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes that are most significant for distinguishing patients with non-alcoholic and mixed-genesis FLD (Table 1).

The polarizability of cells at a frequency of 10^6 Hz ($p = 6.49 \times 10^{-5}$), crossover frequency position ($p = 0.0005$), the capacity of the cell membrane ($p = 0.00077$), relative polarizability ($p = 0.001$), the index of destruction of erythrocytes at a frequency of 10^5 Hz have turned out to be the most significant for distinguishing NAFLD and FLD of mixed etiology ($p = 0.047$). At the same time, the polarizability of cells at a frequency of 10^6 Hz, relative polarizability, and cell membrane capacity have turned out to be higher in NAFLD compared with the mixed-genesis FLD. In contrast, the crossover frequency in mixed-genesis FLD was shifted to the high frequency range, and cell hemolysis was more expressed at 10^5 Hz than in NAFLD.

Figure 3A shows the ranking of the studied electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes according to their contribution to the distinction between FLD with non-alcoholic and mixed etiology. The contribution to the distinction has been provided by such characteristics as the proportion of deformed cells, electrical conductivity, index of RBC aggregation, which are higher with mixed genesis of FLD and the degree of deformation of erythrocytes at a frequency of 5×10^5 Hz, the magnitude of the dipole moment, which, on the contrary, are higher with NAFLD.

The associations of some parameters of erythrocytes significant for the differential diagnosis of FLD have been studied, such as membrane capacity and polarizability at a frequency of 10^6 Hz. The strongest direct ($r \geq 0.5$) connections have been found between the capacity of erythrocyte membranes and the magnitude of the dipole moment ($p = 0.002$), the degree of deformation at a frequency of 5×10^5 Hz, the amplitude of RBC deformation at a frequency of 10^6 Hz ($p = 0.0001$), the relative polarizability ($p = 0.006$), the velocity of RBC motion to electrodes ($p < 0.0001$), and a strong feedback has been established with the equilibrium frequency position ($p = 0.0015$). The polarizability at a frequency of 10^6 Hz was directly and strongly associated with the polarizability at a frequency of 5×10^5 Hz ($p = 0.007$), as well as with the velocity of RBC motion to the electrodes ($p = 0.0038$), the degree of cell deformation at a frequency of 5×10^5 Hz ($p = 0.001$) and vice versa – with the

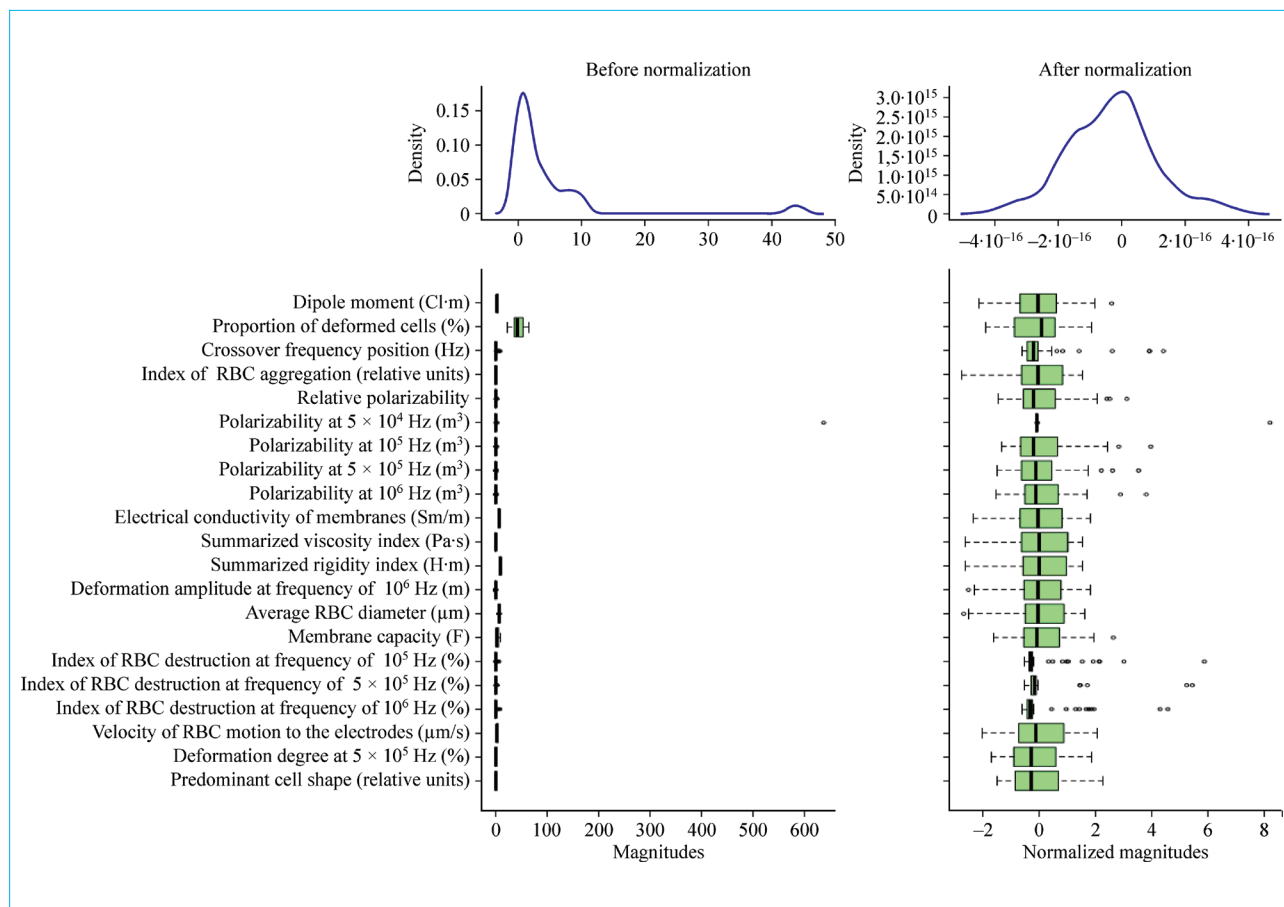


Figure 1. Normalization of the values of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in groups of patients with FLD of non-alcoholic and mixed etiology (on the left – parameter values before normalization, on the right – after normalization)

Рисунок 1. Нормализация величин электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в группах пациентов с ЖБП неалкогольной и смешанной этиологии (слева – значения параметров до нормализации, справа – после нормализации)

Before normalization – До нормализации; Summarized rigidity index (N·m) – Обобщенный показатель жесткости (Н·м); After normalization – После нормализации; Deformation amplitude at frequency of 10^6 Hz (m) – Амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц (м); Dipole moment (C·m) – Дипольный момент (Кл·м); Average RBC diameter (μm) – Средний диаметр эритроцита (мкм); Proportion of deformed cells (%) – Доля деформированных клеток (%); Membrane capacity (F) – Емкость мембран (Ф); Density – Плотность; Crossover frequency position (Hz) – Положение равновесной частоты (Гц); Index of RBC destruction at frequency of ... Hz (%) – Индекс деструкции на частоте ... Гц (%); Index of RBC aggregation (relative units) – Индекс агрегации (усл. ед.); Velocity of RBC motion to the electrodes ($\mu\text{m/s}$) – Скорость движения клеток к электродам (мкм/с); Relative polarizability – Относительная поляризуемость; Deformation degree at 5×10^5 Hz (%) – Степень деформации на частоте 5×10^5 Гц (%); Polarizability at ... Hz (m^3) – Поляризуемость на частоте ... Гц (м^3); Predominant cell shape (relative units) – Преобладающая форма клеток (усл. ед.); Electrical conductivity of membranes (Sm/m) – Электропроводность мембран (См/м); Magnitudes – Величины; Summarized viscosity index (Pa·s) – Обобщенный показатель вязкости (Па·с); Normalized magnitudes – Нормализованные величины.

index of RBC destruction at a frequency of 10^5 Hz ($p = 0.004$).

The cluster analysis performed (Fig. 4) has allowed us to identify three main clusters, which include most of the patients of the studied groups. It is likely that different clusters included patients with FLD with varying severity of necroinflammatory changes in liver tissue.

The ROC analyses performed for individual RBC parameters to distinguish patients with NAFLD from mixed-genesis NAFLD has demonstrated sufficient levels of diagnostic accuracy: for membrane capacity – AUC = 0.759, sensitivity 66.7 %, specificity 79.5 %; for degree of cell deformation at 5×10^5 Hz – AUC = 0.807, sensitivity 70 %, specificity 84.6 %; for cell polarizability at 10^6 Hz –

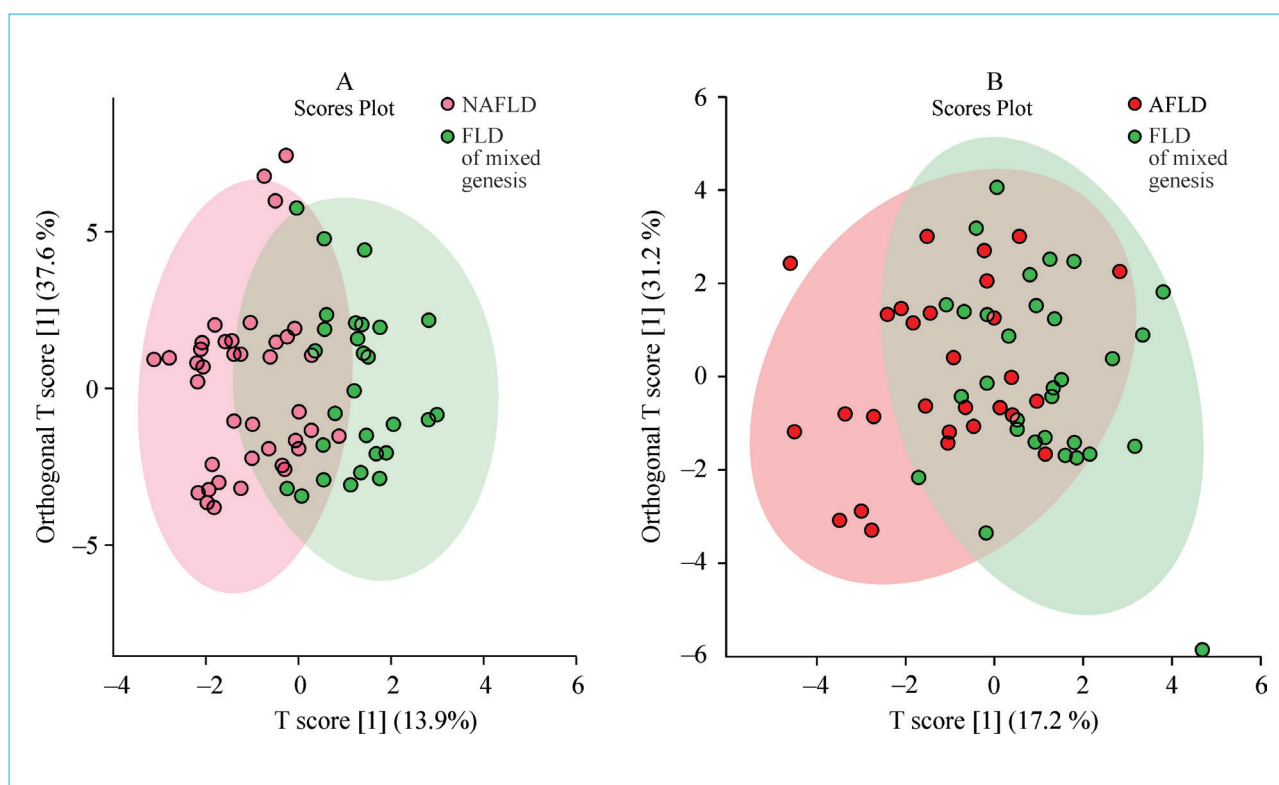


Figure 2. Discriminant analysis for distinguishing the levels of electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with FLD of mixed etiology: A – from non-alcoholic origin of FLD (pink cloud, pink dots – levels of erythrocyte parameters in the NAFLD group; green cloud, green dots – in the group of patients with FLD mixed genesis); B – from the alcoholic origin of FLD (red cloud, red dots – levels of erythrocyte parameters in the alcoholic FLD group; green cloud, green dots – in the group of patients with FLD of mixed genesis)

Рисунок 2. Дискриминантный анализ для различения уровней электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов пациентов с ЖБП смешанной этиологии: А – от неалкогольного генеза ЖБП (розовое облако, розовые точки – уровни параметров эритроцитов в группе НАЖБП; зеленое облако, зеленые точки – в группе пациентов с ЖБП смешанного генеза); В – от алкогольного генеза ЖБП (красное облако, красные точки – уровни параметров эритроцитов в группе алкогольной ЖБП; зеленое облако, зеленые точки – в группе пациентов с ЖБП смешанного генеза)

Table 1. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, studied by the Volcano plot method (unpaired statistics), in patients with FLD of various etiologies (NAFLD vs. FLD of mixed etiology) – markers for differentiation

Таблица 1. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные методом Volcano plot (непарная статистика), у пациентов ЖБП различной этиологии (НАЖБП против ЖБП смешанной этиологии) – маркеры для дифференцирования

Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes <i>Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов</i>	Factor of change <i>Кратность изменений (FC)</i>	log ₂ (FC)	p values <i>Значения p (raw.p val)</i>	–log ₁₀ (p)
Polarizability at frequency 10 ⁶ Hz, m ³ <i>Поляризуемость на частоте 10⁶ Гц, м³</i>	1.6423	0.71569	6.49E-05	4.188
Crossover frequency position, Hz <i>Положение равновесной частоты, Гц</i>	0.30763	–1.7007	0.000509	3.2932
Cell membrane capacity, F <i>Емкость клеточной мембраны, Ф</i>	1.6034	0.68115	0.00077	3.1137
Relative polarizability <i>Относительная поляризуемость</i>	1.5037	0.58854	0.001094	2.9609
Destruction index at 10 ⁵ Hz frequency (%) <i>Индекс разрушения на частоте 10⁵ Гц (%)</i>	0.54131	–0.88547	0.047761	1.5092

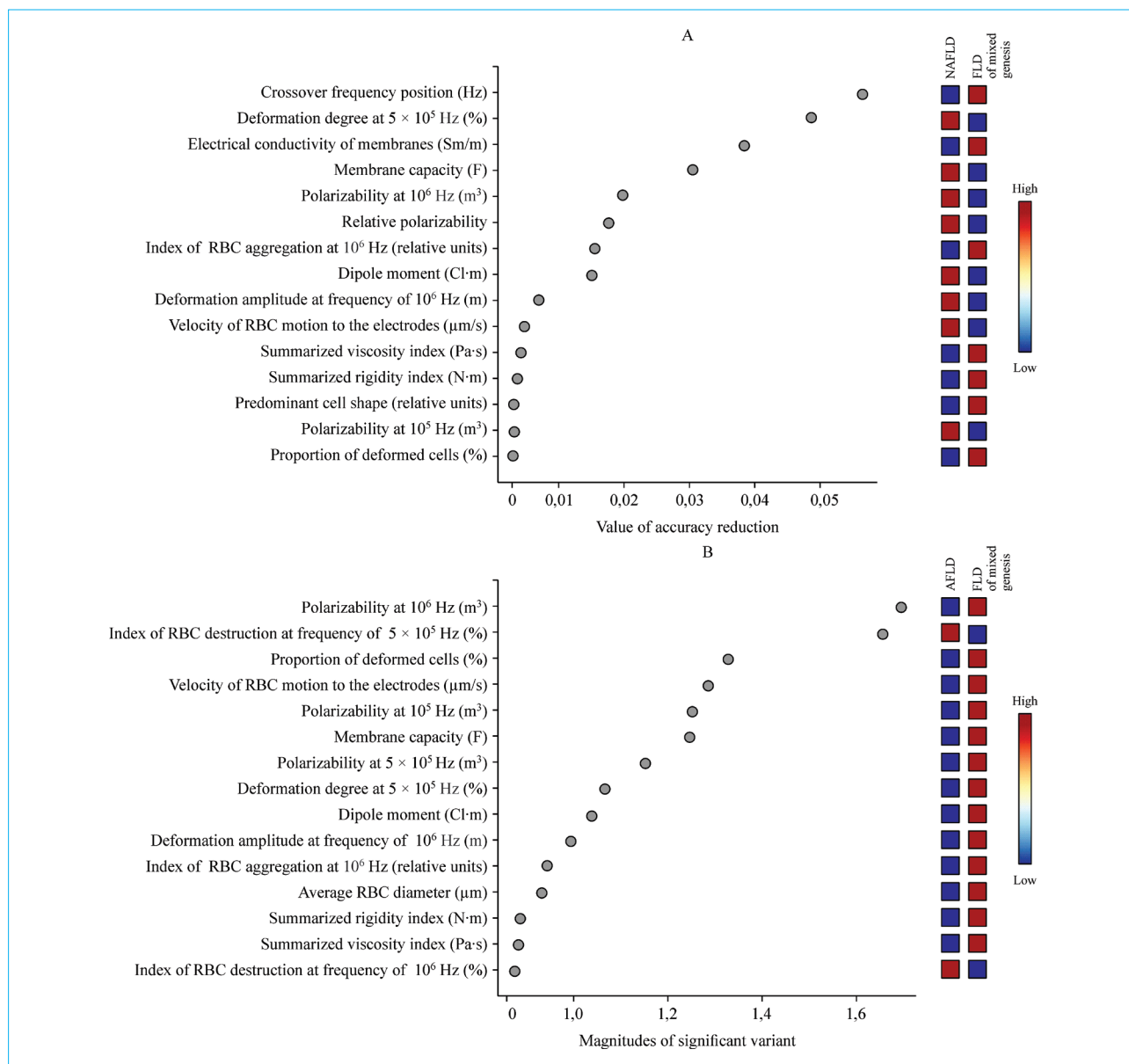


Figure 3. Ranking of electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes according to their contribution to differentiation between FLD of mixed origin: A – from non-alcoholic FLD, B – from alcoholic FLD

Рисунок 3. Ранжирование электрических, вязкоупругих параметров эритроцитов по вкладу в дифференцирование между ЖБП смешанного генеза: А – от неалкогольной ЖБП, Б – от алкогольной ЖБП

Crossover frequency position (Hz) – Положение равновесной частоты (Гц); Summarized viscosity index (Pa·s) – Обобщенный показатель вязкости (Па·с); Deformation degree at 5×10^5 Hz (%) – Степень деформации на частоте 5×10^5 Гц (%); Summarized rigidity index (N·m) – Обобщенный показатель жесткости (Н·м); Electrical conductivity of membranes (Sm/m) – Электропроводность мембран (См/м); Predominant cell shape (relative units) – Преобладающая форма клеток (усл. ед.); Membrane capacity (F) – Емкость мембран (Ф); Proportion of deformed cells (%) – Доля деформированных клеток (%); Polarizability at ... Hz (m^3) – Поляризуемость на частоте ... Гц (m^3); Index of RBC destruction at frequency of ... Hz (%) – Индекс деструкции на частоте ... Гц (%); Relative polarizability – Относительная поляризуемость; Average RBC diameter (μm) – Средний диаметр эритроцита (мкм); Index of RBC aggregation at 10^6 Hz (relative units) – Индекс агрегации на частоте 10^6 Гц (усл. ед.); Value of accuracy reduction – Значение снижения точности; Dipole moment (Cl·m) – Дипольный момент (Кл·м); Values of significant variants – Величины значимых вариантов; Deformation amplitude at frequency of 10^6 Hz (m) – Амплитуда деформации на частоте 10^6 Гц (м); High/Low – Высоко/Низко; FLD of mixed genesis – ЖБП смешанного генеза; Velocity of RBC motion to the electrodes ($\mu m/s$) – Скорость движения клеток к электродам (мкм/с); NAFLD – НАЖБП; AFLD – АЖБП.

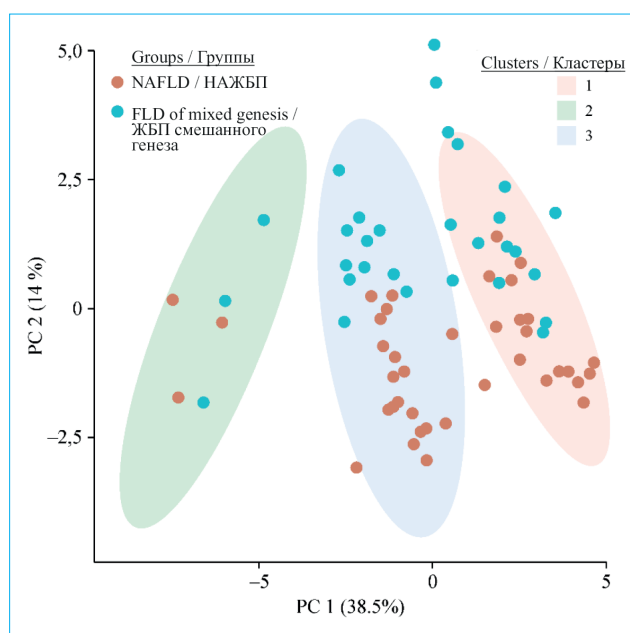


Figure 4. Cluster analysis (K-means clustering) of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in patients with NAFLD and FLD of mixed genesis

Рисунок 4. Кластерный анализ (K-means clustering) электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов у пациентов с НАЖБП и ЖБП смешанного генеза

AUC = 0.784, sensitivity 80 %, specificity 69.2 %; for crossover frequency position – AUC = 0.748, sensitivity 63.3 %, specificity 87.2 %. The combined model has turned out to be optimal in terms of sensitivity and specificity with a minimum number of erythrocyte indices, including the following parameters: the degree of deformation of erythrocytes at a frequency of 5×10^5 Hz, cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz and membrane capacity, providing an AUC of 0.829 (CI: 0.742–0.916), sensitivity of 80.9 %, specificity of 83.3 %.

When considering the pair of “FLD of mixed genesis vs. alcohol-related FLD”, procedures for normalization of parameter levels have consistently been implemented, after which a discriminant

Table 2. Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes, studied by the Volcano plot method (unpaired statistics), in patients with FLD of various etiologies (alcoholic FLD versus FLD of mixed origin) – markers for differentiation

Таблица 2. Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов, исследованные методом Volcano plot (непарная статистика), у пациентов ЖБП различной этиологии (алкогольная ЖБП против ЖБП смешанного генеза) – маркеры для дифференцирования

Electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes Электрические и вязкоупругие параметры эритроцитов	Factor of change Кратность изменений (FC)	log ₂ (FC)	p values Значения p (raw.p val)	–log ₁₀ (p)
Destruction index at the frequency of 5×10^5 Hz (%) Индекс разрушения на частоте 5×10^5 Гц (%)	3.6763	1.8787	0.000715	3.1453
Cell membrane capacity, F Емкость клеточной мембраны, Ф	0.5565	–0.84775	0.011818	1.9274

analysis has been performed (Fig. 2B), a Volcano plot study (Table 2), and the parameters of erythrocytes have been ranked according to the degree of their contribution to the distinction of the mixed-genesis FLD from the alcohol-related FLD (Fig. 3B).

It can be seen on Figure 2B that there is a smaller number of differing levels of erythrocyte parameters in this pair of “FLD of mixed genesis vs. alcohol-related FLD” than in “FLD of mixed genesis vs. NAFLD”, which has been confirmed by the data of the Volcano plot (Table 2). Only two indicators of RBCs have been established that statistically significantly distinguish mixed-genesis FLD from AFLD – these are the index of RBC destruction at a frequency of 5×10^5 Hz, which was higher with AFLD ($p = 0.0007$), and the capacity of cell membranes, which has turned out to be higher than with mixed-genesis FLD ($p = 0.011$).

The ranking of the contribution of electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes to the distinction between mixed-genesis FLD and alcohol-related FLD has demonstrated the significance of polarizability at 10^6 Hz, the proportion of deformed cells, and the velocity of RBC motion to the electrodes, which were higher in patients with mixed-genesis FLD than in alcohol-related FLD (Fig. 3B).

The ROC analysis (Fig. 5B) has showed lower levels of diagnostic accuracy in distinguishing alcohol-related FLD and mixed-genesis FLD compared with the pair “NAFLD vs. FLD of mixed genesis”. Thus, the use of individual erythrocyte indices in the pair “Alcohol-related FLD vs. FLD of mixed genesis” has provided either sufficient levels of sensitivity with low specificity – for the index of RBC destruction at 5×10^5 Hz (AUC = 0.718, sensitivity 86.7 %, specificity 59.3 %), for the proportion of deformed cells (AUC = 0.668, sensitivity 77.3 %, specificity 59.3 %); or sufficient specificity with low sensitivity – for polarizability at 10^6 Hz (AUC = 0.705, sensitivity 63.3 %, specificity 74.1 %), for membrane capacity (AUC = 0.636, sensitivity 58.1 %, specificity 74.1 %).

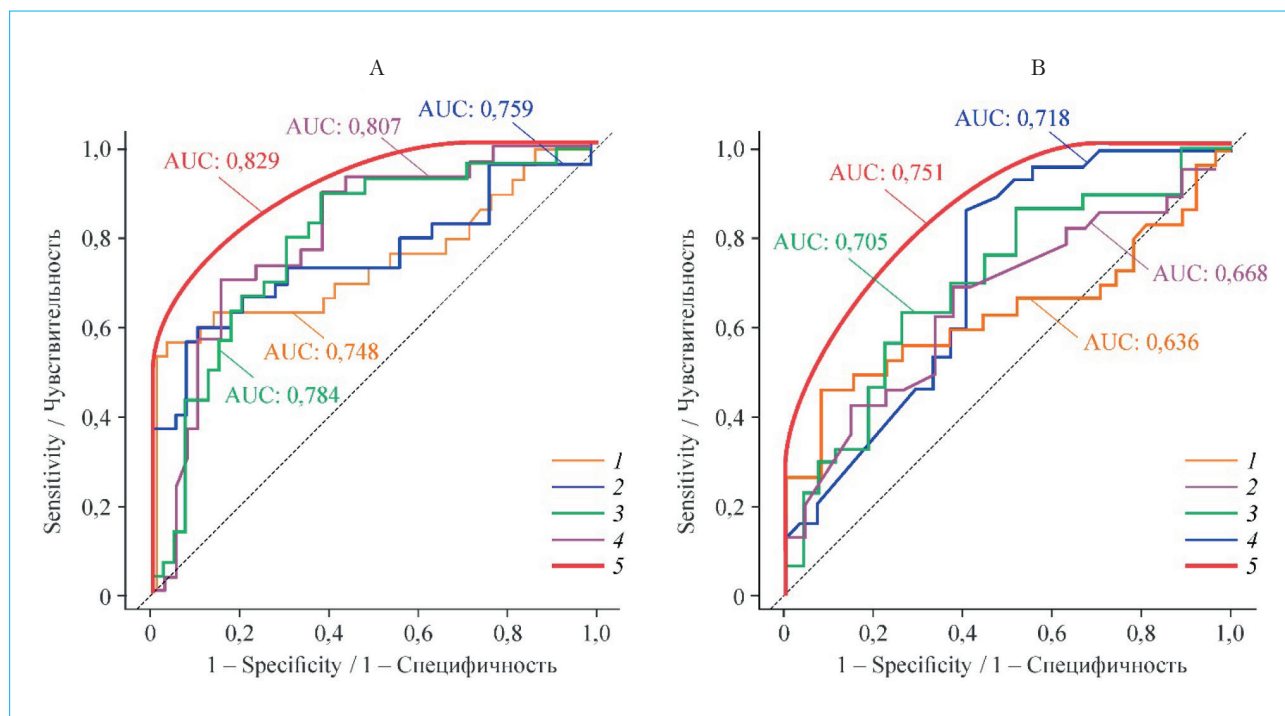


Figure 5. ROC curves for electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes in distinguishing patients with FLD of mixed origin: A – from NAFLD (lines: 1 – position of crossover frequency (Hz); 2 – membrane capacitance (F); 3 – polarizability of cells at a frequency of 10^6 Hz (m^3); 4 – degree of deformation of erythrocytes at a frequency of 5×10^5 Hz (%); 5 – combined model, including three parameters: the degree of deformation of erythrocytes at a frequency of 5×10^5 Hz, cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz and membrane capacitance); B – from AFLD (lines: 1 – membrane capacity (F); 2 – proportion of deformed cells (%); 3 – polarizability of cells at a frequency of 10^6 Hz (m^3); 4 – index of destruction of erythrocytes at a frequency of 5×10^5 Hz (%); 5 – combined model, including three parameters: erythrocyte destruction index at a frequency of 5×10^5 Hz, cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz and membrane capacitance)

Рисунок 5. ROC-кривые для электрических и вязкоупругих параметров эритроцитов в различении пациентов с ЖБП смешанного генеза: А – от НАЖБП (линии: 1 – положение равновесной частоты (Гц); 2 – емкость мембран (Ф); 3 – поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц (m^3); 4 – степень деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц (%); 5 – комбинированная модель, включающая три параметра: степень деформации эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц и емкость мембран); В – от АЖБП (линии: 1 – емкость мембран (Ф); 2 – доля деформированных клеток (%); 3 – поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц (m^3); 4 – индекс деструкции эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц (%); 5 – комбинированная модель, включающая три параметра: индекс деструкции эритроцитов на частоте 5×10^5 Гц, поляризуемость клеток на частоте 10^6 Гц и емкость мембран)

The most optimal model in terms of sensitivity and specificity with a minimum list of indicators has turned out to be a model consisting of three characteristics – the index of RBC destruction at a frequency of 5×10^5 Hz, membrane capacity, and polarizability at a frequency of 10^6 Hz – AUC = 0.751 (CI: 0.611–0.908), sensitivity 79.5 %, specificity 74.7 % (Fig. 5B).

The correlation analysis has revealed associations of the most significant parameters of erythrocytes and indicators of alcohol consumption patterns for distinguishing the mixed-genesis FLD from alcohol-related FLD.

Correlations of erythrocyte parameters with some manifestations of metabolic syndrome have been established. Here are the most significant

values. The capacity of RBC membranes was inversely correlated with waist circumference ($r = -0.419$, $p = 0.02$); the index of RBC destruction at a frequency of 10^5 Hz was directly associated with BMI ($r = 0.417$, $p = 0.022$), and the degree of obesity ($r = 0.399$, $p = 0.029$). The index of RBC destruction at a frequency of 5×10^5 Hz was directly correlated with the level of uric acid ($r = 0.475$, $p = 0.0001$). The destruction of erythrocytes at a low frequency of 10^5 Hz was also associated with uric acid ($r = 0.557$, $p = 0.0001$). Inverse associations of polarizability indices with fasting glucose and uric acid levels have been revealed ($r = -0.591$, $p = 0.0001$ and $r = -0.514$, $p = 0.0001$, respectively). The index of RBC destruction at a frequency of 5×10^5 Hz was associated

with polarizability at a frequency of 10^6 Hz and relative polarizability ($r = -0.480$, $p = 0.003$ and $r = -0.518$, $p = 0.0001$, respectively); the index of RBC destruction at a frequency of 10^5 Hz was associated with polarizability at a frequency of 10^6 Hz ($r = -0.422$, $p = 0.023$).

Discussion

Our previous studies have shown the peculiarities of erythrocyte parameters in patients with the alcohol-related and non-alcoholic FLD [12–15], but it has still remained unclear how the NAFLD and alcohol-related FLD differ from the mixed-genesis FLD in terms of electrical and viscoelastic parameters.

The use of dielectrophoresis method for this purpose is due to the possibility of single-step obtaining information on more than 20 parameters of erythrocytes, reflecting both the state of cell membranes and cytoplasm in early terms, before the appearance of abnormalities in the traditionally used hemogram [13].

Electrical and viscoelastic indices of erythrocytes associated with their resistance, membrane state, surface charge and ability to deform have turned out to be the most significant parameters for differentiating FLD types. For a pair of “NAFLD vs. mixed-genesis FLD”, five parameters have turned out to be essential for distinguishing, as follows. The polarizability at a frequency of 10^6 Hz, the relative polarizability, and the membrane capacity were higher for patients having NAFLD. In contrast, an increased index of RBC destruction at 10^5 Hz and a more pronounced shift of crossover frequency into the high-frequency range was associated with FLD of mixed genesis. A subsequent analysis, taking into account the ranking of the influence of erythrocyte parameters on the distinction between the mixed-genesis FLD and NAFLD, has revealed the significance of the degree of erythrocyte deformation at 5×10^5 Hz, which has been incorporated afterwards into the diagnostic model. According to the Volcano plot, only two parameters are significant for the distinction in the pair “Mixed-genesis FLD vs. alcohol-related FLD”, namely a high index of RBC destruction at a frequency of 5×10^5 Hz in the alcohol-related FLD and a higher membrane capacity in the mixed-genesis FLD. A subsequent analysis has revealed a contribution to the difference in this pair and the polarizability of cells at a frequency of 10^6 Hz.

There are known data on increased hemolysis of erythrocytes associated with alcohol intoxication [25, 26], hyperglycemia and hyperinsulinemia [27, 28], cytotoxicity syndrome in diffuse liver diseases [29, 30], dyslipidemia [31, 32], as well as on elevated uric acid levels [33]. The presence of associations between the above-described factors and the index of RBC destruction has been revealed.

It should be noted that the degree of hemolysis at a low frequency of 10^5 Hz was one of the differentiating markers of the mixed-genesis FLD and NAFLD, reflecting a chronic toxic effect of ethanol on cells in the combined metabolic and alcoholic genesis of FLD, which was missing in patients with NAFLD. The shift of the crossover frequency into the high-frequency range has also reflected a result of long-term exposure of cells to high doses of ethanol, which had been shown earlier [12] and determined the role of this index in differentiating the groups with the NAFLD and mixed-genesis FLD. In the pair “mixed-genesis FLD vs. alcohol-related FLD”, the index of RBC destruction was also significant at high frequency of electric field equal to 5×10^5 Hz. In this case, the alcohol factor is present in both groups, but single and weekly doses of ethanol intake for the alcohol-related FLD were higher than for the mixed-genesis FLD. The dose-dependent effect of ethanol on the severity of hemolysis has been shown in experimental studies of A. Bertola et al. [34], C. Zheng et al. [35], as well as in a prospective study made by S. Mueller et al. [36]. In a large cohort of alcohol abusers ($n = 439$), macroscopic signs of hemolysis have been found in 10 % of all studied samples [35]. According to a study by L.M. Chi et al., ethanol induces the formation of membrane pores with a diameter of approximately 13 Å, which may be associated with disruption of the structure of RBC membrane cytoskeletal proteins [37], subsequently leading to hemolytic anemia [25, 26, 38]. Free hemes can cause a variety of prooxidant and proinflammatory effects [39], and an increase in the serum level of the hemolysis marker CD163 [35].

The index of RBC destruction in studies using dielectrophoresis is closely related to cell polarizability, which reflects cell viability, biological activity and is closely combined with the electrical parameters of the cell [40, 41], the sialic acid content in the membrane, an electrophoretic mobility of cells and indices of RBC aggregation [42]. Experiments *in silico* show, that cells from individuals consuming alcohol systematically are more fragile in response to phenylhydrazine as the hemolytic agent [35], and this is consistent with our findings of reduced levels of the polarizability at 10^6 Hz and relative polarizability. This circumstance has determined the role of the polarizability at high frequencies (10^6 Hz) and relative polarizability as biomarkers for distinguishing the mixed-genesis FLD from the NAFLD and alcohol-related FLD.

The ability of an erythrocyte to deform is due to the liquid nature of the cellular contents, the elasticity of the erythrocyte membrane and the relative excess of the membrane surface area relative to the intraerythrocyte volume and the state of hemoglobin [43, 44]. In patients with metabolically associated

alcohol-related FLD, RBC changes are exacerbated by the effects of prolonged exposure to ethanol and its metabolites, as reflected in the degree of change in amplitude of RBC deformation at 5×10^5 Hz in the mixed-genesis FLD and NAFLD [45–48]. Hyperglycemia and potentially elevated levels of HbA1c increase the summarized index of cell rigidity and inversely affect its ability to deform [49], affecting the summarized index of cell viscosity and cell deformability.

Changes in the membrane capacity parameters were more pronounced in the mixed-genesis FLD than in NAFLD. At the same time, lower values of membrane capacity have been found in patients with alcoholic etiology of fatty liver disease in the pair “Mixed-genesis FLD vs. AFLD”. The presence of two etiological factors, namely the metabolic and alcoholic, have suggested more pronounced changes in this indicator: low values of membrane capacity have been found in patients with alcoholic etiology of FLD. However, the ethanol doses leading to structural changes in cell membranes were significantly higher in the cases of alcoholic genesis of FLD, probably with a greater severity of shifts confirmed by the experiments of C. Zheng et al. on dose-dependent effects of ethanol [35], accompanied by revealed changes in the cholesterol/phospholipid ratio, and phospholipid fractions, increased density of protein bands 3, 4.2, 4.9, of actin and glycophorins [50], with changes in the fatty acid profile of erythrocyte membranes [51], which has influenced the index of the erythrocyte membrane capacity in AFLD to a greater extent.

Conclusion

Thus, the most significant parameters for differentiating the FLD of mixed genesis (metabolic + alcohol-related) from NAFLD using the Volcano plot

have turned out to be cell polarizability at a frequency of 10^6 Hz ($p = 6.49 \times 10^{-5}$), the RBC cell membrane capacity ($p = 0.00077$), the relative polarizability ($p = 0.001$), the levels of which were higher in patients with NAFLD. The index of RBC destruction at 10^5 Hz was higher in mixed-genesis FLD ($p = 0.047$) and the crossover frequency was shifted to the high frequency range more than in NAFLD ($p = 0.0005$). The discriminant analysis has additionally revealed the significance of the degree of erythrocyte deformation at 5×10^5 Hz in distinguishing between mixed-genesis FLD and NAFLD. A diagnostic model including the degree of erythrocyte deformation at 5×10^5 Hz, cell polarizability at 10^6 Hz, and membrane capacity has provided an AUC of 0.829 (CI: 0.742–0.916), sensitivity of 80.9 %, and specificity of 83.3 % in differentiating FLD of mixed genesis from NAFLD.

Two indicators of RBCs have been established that statistically significantly distinguish mixed-genesis FLD from alcohol-related FLD (Volcano plot); those are the index of RBC destruction at a frequency of 5×10^5 Hz, which was higher with alcohol-related FLD ($p = 0.0007$), and the capacity of cell membranes, the value of which prevailed with the mixed-genesis FLD ($p = 0.011$). When distinguishing mixed-genesis FLD from alcohol-related FLD, the combined model with the inclusion of three parameters of RBCs, namely the index of RBC destruction at a frequency of 5×10^5 Hz, the capacity of erythrocyte membranes, and polarizability at a frequency of 10^6 Hz has shown the highest levels of diagnostic accuracy – AUC = 0.751 (CI: 0.611–0.908) with a sensitivity of 79.5 %, specificity of 74.7 %.

The electrical and viscoelastic parameters of erythrocytes studied using the diagnostic technique of dielectrophoresis should be considered as promising biomarkers for the diagnosis of diffuse liver disease in further studies.

References / Литература

1. Cotter T.G., Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: The state of the disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1851–64. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.01.052
2. Paik J.M., Golabi P., Biswas R., Alqahtani S., Venkatesan C., Younossi Z.M. Nonalcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease are major drivers of liver mortality in the United States. *Hepatol Commun*. 2020;4(6):890–903. DOI: 10.1002/hep4.1510
3. Craciun A., Lackner C., Cortez-Pinto H. Nonalcoholic fatty liver disease versus alcohol-related liver disease: Is it really so different? *Curr Pharm Des*. 2020;26(10):1093–109. DOI: 10.2174/1381612826666200122152417
4. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
5. Eslam M., Sanyal A.J., George J.; International Consensus Panel. MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999–2014.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
6. Seitz H.K., Mueller S., Hellerbrand C., Liangpunsakul S. Effect of chronic alcohol consumption on the development and progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2015;4(3):147–51. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.12.01
7. Åberg F., Puukka P., Salomaa V., Männistö S., Lundqvist A., Valsta L., et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: Follow-up of population cohorts. *Hepatology*. 2020;71(3):835–48. DOI: 10.1002/hep.30864
8. Yi S.W., Choi J.S., Yi J.J., Lee Y.H., Han K.J. Risk factors for hepatocellular carcinoma by age, sex, and liver disorder status: A prospective cohort study in Korea. *Cancer*. 2018;124(13):2748–57. DOI: 10.1002/cncr.31406
9. Idalsoaga F., Kulkarni A.V., Mousa O.Y., Arrese M., Arab J.P. Non-alcoholic fatty liver disease and alcohol-related liver disease: Two intertwined entities. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:448. DOI: 10.3389/fmed.2020.00448

10. Chen Z., Ma Y., Cai J., Sun M., Zeng L., Wu F. et al. Serum biomarkers for liver fibrosis. *Clin Chim Acta*. 2022;537:16–25. DOI: 10.1016/j.cca.2022.09.022
11. Раихельсон К.Л., Маевская М.В., Жаркова М.С., Гречишников В.Р., Оковитый С.В., Деева Т.А. и др. Жировая болезнь печени: новая номенклатура и ее адаптация в Российской Федерации. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):35–44. [Raikhelson K.L., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Grechishnikova V.R., Okovityi S.V., Deeva T.A., et al. Steatotic liver disease: New nomenclature and its localization in the Russian Federation. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):35–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-961
12. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Курилович С.А., Громов А.А., Генералов В.М., Кручинин В.Н. и др. Возможности метода диэлектрофореза эритроцитов в дифференцировании жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза у мужчин. *Атеросклероз*. 2020;16(4):27–42. [Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Generalov V.M., Kruchinin V.N., et al. Possibilities of the method of dielectrophoresis of erythrocytes in distinction of patients with fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic genesis. *Atherosclerоз*. 2020;16(4):27–42. (In Russ.)]. DOI: 10.15372/ATER20200404
13. Генералов В.М., Кручинина М.В., Дурьманов А.Г., Медведев А.А., Сафатов А.С., Сергеев А.Н. и др. Диэлектрофорез в диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний. Новосибирск: ЦЭРИС, 2011. [Generalov V.M., Kruchinina M.V., Durymanov A.G., Medvedev A.A., Safatov A.S., Sergeev A.N., et al. Dielectrophoresis in the diagnosis of infectious and non-infectious diseases. Novosibirsk: CERIS Publ., 2011. (In Russ.)].
14. Кручинина М.В., Паруликова М.В., Громов А.А., Генералов В.М., Генералов К.В., Кручинин В.Н. и др. Острое воздействие этанола на эритроциты *in vitro*: новый подход к дифференциальной диагностике жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;172(12):122–34. [Kruchinina M.V., Parulikova M.V., Gromov A.A., Generalov V.M., Generalov K.V., Kruchinin V.N., et al. Acute effects of ethanol on erythrocytes *in vitro*: a new approach to differential diagnosis of fatty liver disease. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2019;172(12):122–34. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-122-134
15. Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Белковец А.В., Кручинина Э.В. Диагностические модели, включающие электрические, вязкоупругие параметры эритроцитов, для дифференцирования жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2024;8(6): приняты в печать. [Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Parulikova M.V., Belkovets A.V., Kruchinina E.V. Diagnostic models, including electrical, viscoelastic parameters of erythrocytes, for differentiating fatty liver disease of alcoholic and non-alcoholic origin. *Russian Medical Inquiry*. 2024;8(6): in press. (In Russ.)].
16. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Трошина Е.А. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации эндокринологов, Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):104–40. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Troshina E.A., et al. Clinical practice guidelines of the Russian Scientific Liver Society, Russian Gastroenterological Association, Russian Association of Endocrinologists, Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and National Society for Preventive Cardiology on diagnosis and treatment of non-alcoholic liver disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):104–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-104-140
17. Khang A.R., Lee H.W., Yi D., Kang Y.H., Son S.M. The fatty liver index, a simple and useful predictor of metabolic syndrome: analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010–2011. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:181–90. DOI: 10.2147/DMSO.S189544
18. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (2-й пересмотр). *Практическая медицина*. 2010;5(44):81–101. [Recommendations of experts of the All-Russian Scientific Society of Cardiologists on the diagnosis and treatment of metabolic syndrome (2nd revision). *Practical medicine*. 2010;5(44):81–101. (In Russ.)].
19. Kotronen A., Peltonen M., Hakkarainen A., Sevastianova K., Bergholm R., Johansson L.M., et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology*. 2009;137(3):865–72. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.005
20. Shah A.G., Lydecker A., Murray K., Tetri B.N., Contos M.J., Sanyal A.J.; Nash Clinical Research Network. Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(10):1104–12. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.033
21. Breiman L. Random forests. *Machine Learning*. 2001;45:5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324
22. Uslusoy H.S., Nak S.G., Gulden M., Biyikli Z. Non-alcoholic steatohepatitis with normal aminotransferase values. *World J Gastroenterol*. 2009;15(15):1863–8. DOI: 10.3748/wjg.15.1863
23. Burt A.D., Ferrell L.D., Hübscher S.G. MacSween's pathology of the liver, 8th Edition. Elsevier; 2024.
24. Zhang X., Wong G.L., Wong V.W. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(2):128–41. DOI: 10.3350/cmh.2019.0001n
25. Osna N.A., Tikhanovich I., Ortega-Ribera M., Mueller S., Zheng C., Mueller J., et al. Alcohol-associated liver disease outcomes: Critical mechanisms of liver injury progression. *Biomolecules*. 2024;14(4):404. DOI: 10.3390/biom14040404
26. Mueller S. Pathophysiology of alcoholic hepatitis: Emerging role of enhanced red blood cell turnover. In: Mueller S., Heilig M. (eds) *Alcohol and alcohol-related diseases*. Springer, Cham; 2023:1211–23. DOI: 10.1007/978-3-031-32483-3_64
27. Wang Y., Yang P., Yan Z., Liu Z., Ma Q., Zhang Z., et al. The relationship between erythrocytes and diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2021;2021:6656062. DOI: 10.1155/2021/6656062
28. Kruchinina M.V., Gromov A.A., Generalov V.M., Kruchinin V.N. Possible differential diagnosis of the degrees of rheological disturbances in patients with type 2 diabetes mellitus by dielectrophoresis of erythrocytes. *J Pers Med*. 2020;10(3):60. DOI: 10.3390/jpm10030060
29. Mueller S. Evidence for red blood cell-derived aspartate aminotransferase in heavy drinkers. In: Mueller S., Heilig M. (eds) *Alcohol and alcohol-related diseases*. Springer, Cham; 2023:785–93. DOI: 10.1007/978-3-031-32483-3_41
30. Kruchinina M.V., Kurilovich S.A., Gromov A.A., Generalov V.M., Kruchinin V.N. Peculiarities of erythrocytic parameters in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of Analytical Sciences, Methods and Instrumentation*. 2016;6(1):6–14. DOI: 10.4236/jasmi.2016.61002
31. Dimeski G., Mollee P., Carter A. Increased lipid concentration is associated with increased hemolysis. *Clin Chem*. 2005;51(12):2425. DOI: 10.1373/clinchem.2005.058644
32. Gils C., Hansen D.L., Nybo M., Frederiksen H. Elevated Hemolysis Index is associated with higher risk of cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2023;61(8):1497–505. DOI: 10.1515/ccim-2023-0114

33. Wang Y., Ming J., Guo Z., Zhang W., Li X., Zhou S., et al. Association of serum uric acid with anemia in U.S. adults: A cross-sectional study using secondary data. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):291. DOI: 10.1186/s12872-023-03291-y
34. Bertola A., Mathews S., Ki S.H., Wang H., Gao B. Mouse model of chronic and binge ethanol feeding (the NIAAA model). *Nat Protoc.* 2013;8(3):627–37. DOI: 10.1038/nprot.2013.032
35. Mueller S., Chen C., Mueller J., Wang S. Novel Insights into Alcoholic Liver Disease: Iron Overload, Iron Sensing and Hemolysis. *J Transl Int Med.* 2022;10(2):92–124. DOI: 10.2478/jtim-2021-0056
36. Mueller S., Mueller J. Alcohol and mortality: First preliminary lessons from a prospective 15 year follow-up study In: Mueller S., Heilig M. (eds) *Alcohol and alcohol-related diseases.* Springer, Cham; 2023:81–102. DOI: 10.1007/978-3-031-32483-3_7
37. Chi L.M., Wu W.G. Mechanism of hemolysis of red blood cell mediated by ethanol. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1062(1):46–50. DOI: 10.1016/0005-2736(91)90333-4
38. Bartel M., Hofmann V., Wang S., Mueller J., Sundermann T.R., Mueller S. Confounders of serum phosphatidylethanol: Role of red blood cell turnover and cirrhosis. *Hepat Med.* 2023;15:195–208. DOI: 10.2147/HMER.S420732
39. Immenschuh S., Baumgart-Vogt E., Mueller S. Heme oxygenase-1 and iron in liver inflammation: A complex alliance. *Curr Drug Targets.* 2010;11(12):1541–50. DOI: 10.2174/1389450111009011541
40. Sebastián J.L., Muñoz S., Sancho M., Martínez G., Kaler K.V. Polarizability of red blood cells with an anisotropic membrane. *Phys Rev E.* 2010;81(2):022901. DOI: 10.1103/PhysRevE.81.022901
41. Generalov K., Generalov V., Safatov A., Durymanov A., Buryak G., Kruchinina M., et al. Nonlinear polarizability of erythrocytes in non-uniform alternating electric field. *Open Journal of Biophysics.* 2014;4:97–103. DOI: 10.4236/ojbiphy.2014.43011
42. Jovtchev S., Djenev I., Stoeff S., Stoylov S. Role of electrical and mechanical properties of red blood cells for their aggregation. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 2000;164(2–3):95–104. DOI: 10.1016/S0927-7757(99)00345-3
43. Ebrahimi S., Bagchi P. A computational study of red blood cell deformability effect on hemodynamic alteration in capillary vessel networks. *Sci Rep.* 2022;12(1):4304. DOI: 10.1038/s41598-022-08357-z
44. Chen W., Shao S., Cai H., Han J., Guo T., Fu Y., et al. Comparison of erythrocyte membrane lipid profiles between NAFLD patients with or without hyperlipidemia. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:9501826. DOI: 10.1155/2020/9501826
45. Rabai M., Detterich J.A., Wenby R.B., Toth K., Meiselman H.J. Effects of ethanol on red blood cell rheological behavior. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2014;56(2):87–99. DOI: 10.3233/CH-2012-1632
46. Palmieri V.O., Cicco G., Minerva F., Portincasa P., Grattagliano I., Memeo V., et al. Red blood cells (RBC) deformability and aggregability: Alterations in alcoholism. *Adv Exp Med Biol.* 2006;578:125–31. DOI: 10.1007/0-387-29540-2_20
47. Liu L., Huang S., Xu X., Han J. Study of individual erythrocyte deformability susceptibility to INF α and ethanol using a microfluidic chip. *Sci Rep.* 2016;6:22929. DOI: 10.1038/srep22929
48. Brun J.F., Varlet-Marie E., Myzia J., Raynaud de Mauverger E., Pretorius E. Metabolic influences modulating erythrocyte deformability and eryptosis. *Metabolites.* 2021;12(1):4. DOI: 10.3390/metabo12010004
49. Carquin M., D'Auria L., Pollet H., Bongarzone E.R., Tyteca D. Recent progress on lipid lateral heterogeneity in plasma membranes: From rafts to submicrometric domains. *Prog Lipid Res.* 2016;62:1–24. DOI: 10.1016/j.plipres.2015.12.004
50. Bulle S., Reddy V.D., Padmavathi P., Maturu P., Puvvada P.K., Nallanchakravarthula V. Association between alcohol-induced erythrocyte membrane alterations and hemolysis in chronic alcoholics. *J Clin Biochem Nutr.* 2017;60(1):63–9. DOI: 10.3164/jcbn.16-16
51. Кручинина М.В., Осипенко М.Ф., Паруликова М.В., Кручинина Э.В. Жирные кислоты мембран эритроцитов в дифференцировании пациентов с жировой болезнью печени алкогольного, неалкогольного и смешанного генеза. *Эффективная фармакотерапия.* 2023;19(43):28–41. [Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Parulikova M.V., Kruchinina E.V. Fatty acids of erythrocyte membranes in differentiating patients with fatty liver disease of alcoholic, non-alcoholic and mixed origin. *Effective pharmacotherapy.* 2023;19(43):28–41. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2023-19-43-28-41

Information about the authors

Margarita V. Kruchinina* — Dr. Sci. (Med.), Docent; Leading Researcher, Head of the Gastroenterology Laboratory, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: kruchmargo@yandex.ru; 630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

Marina F. Osipenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Novosibirsk State Medical University.
Contact information: ngma@bk.ru; 630091, Novosibirsk, Krasny ave., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

Сведения об авторах

Кручинина Маргарита Витальевна* — доктор медицинских наук, доцент; ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией гастроэнтерологии, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: kruchmargo@yandex.ru; 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0077-3823>

Осипенко Марина Федоровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ngma@bk.ru; 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5156-2842>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Marina V. Parulikova — Gastroenterologist, Senior Lecturer at the Department of Education, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: m_parulikova@mail.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8305-4091>

Andrei A. Gromov — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Biochemical and Hormonal Studies of Therapeutic Diseases, Head of the Thrombosis Prevention Center, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences.

Contact information: gromov.center@rambler.ru;
630089, Novosibirsk, B. Bogatkova str., 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

Паруликова Марина Владимировна — врач-гастроэнтеролог, старший преподаватель Отдела образования, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Контактная информация: m_parulikova@mail.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8305-4091>

Громов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, руководитель Центра профилактики тромбозов, НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН».

Контактная информация: gromov.center@rambler.ru;
630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-4192>

Submitted: 29.03.2024 Accepted: 23.05.2024 Published: 30.06.2024
Поступила: 29.03.2024 Принята: 23.05.2024 Опубликовано: 30.06.2024



Параметры компонентного состава тела и их взаимосвязь с развитием асцита при циррозе печени

Ю.О. Жариков^{1*}, М.С. Жаркова¹, А.Н. Гаджихмедова¹, А.М. Алиева¹,
В.Н. Николенко^{1,2}, 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 «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Цель: оценить взаимосвязь компонентов состава тела с развитием асцита у пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы. Обследованы 110 пациентов (44 мужчины и 66 женщин) с установленным диагнозом «цирроз печени», проходивших лечение в Университетской клинической больнице № 2 Сеченовского Университета. Оценку компонентного состава тела пациентов проводили при помощи прибора ABC-01 «МЕДАСС» (НТЦ «МЕДАСС», Россия). Диагностику асцита выполняли при помощи ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Результаты. Значения индекса массы тела ($p < 0,001$), жировой массы ($p = 0,002$), активной клеточной массы ($p < 0,001$), фазового угла ($p < 0,001$) были ниже у пациентов с асцитом по сравнению с показателями пациентов без него. Пациенты с более низким процентом жировой массы в компонентном составе тела имели более тяжелую степень тяжести асцита и наоборот. Причем показатель доли жировой массы в целом был выше у женщин, чем у мужчин ($r = -0,290$; $p = 0,002$). У пациентов с более низкой активной клеточной массой степень тяжести асцита была выше ($r = -0,380$; $p < 0,001$). При этом у женщин данный показатель был ниже, чем у мужчин. Выявлены достоверные отрицательные корреляции между жировой массой, активной клеточной массой, фазовым углом ($r = -0,395$; $p < 0,001$) и степенью тяжести асцита.

Заключение. Наше исследование подтверждает важность изучения параметров состава тела в развитии асцита у пациентов с циррозом печени. Недостаточное количество жировой и мышечной масс, а также низкие значения фазового угла по результатам биоимпедансометрии могут стать предикторами развития асцита у пациентов с циррозом печени. Оценка этих компонентов может быть использована в прогностических моделях для идентификации пациентов с повышенным риском развития асцита. Дальнейшие исследования в этой области помогут лучше понять механизмы развития асцита и разработать эффективные методы профилактики и лечения данного осложнения у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, жировая масса, мышечная масса, асцит, цирроз печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жариков Ю.О., Жаркова М.С., Гаджихмедова А.Н., Алиева А.М., Николенко В.Н., Ивашкин В.Т. Параметры компонентного состава тела и их взаимосвязь с развитием асцита при циррозе печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):53–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-53-61>

Parameters of the Component Composition of the Body and Their Relationship with the Development of Ascites in Liver Cirrhosis

Yury O. Zharikov^{1*}, Maria S. Zharkova¹, Aida N. Gadzhiakhmedova¹, Aliya M. Aliyeva¹,
Vladimir N. Nikolenko^{1,2}, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the relationship of body composition components with the development of ascites in patients with liver cirrhosis.

Materials and methods. One hundred and ten patients (44 men and 66 women) with the established diagnosis of liver cirrhosis were treated at the University Clinical Hospital No 2 of the Sechenov University. The assessment of the component composition of the patients' body was carried out using the ABC-01 "MEDASS" device ("MEDASS", Russia). Ascites diagnosis was performed using ultrasound examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space.

Results. The values of body mass index ($p < 0.001$), fat mass ($p = 0.002$), active cell mass ($p < 0.001$), and phase angle ($p < 0.001$) were lower in patients with ascites than without it. Patients with a lower percentage of body fat mass had a more severe ascites severity and vice versa, and the proportion of fat mass was generally higher in women than in men ($r = -0.290$; $p = 0.002$). Patients with lower active cell mass had higher ascites severity ($r = -0.380$; $p < 0.001$). However, this indicator was lower in women than in men. Significant negative correlations were revealed between fat mass, active cell mass, phase angle ($r = -0.395$; $p < 0.001$) and the severity of ascites.

Conclusion. Our study confirms the importance of body composition parameters in the development of ascites in patients with cirrhosis of the liver. Insufficient amount of fat and muscle mass, as well as low values of the phase angle according to the results of bioimpedance can become predictors of the development of ascites. Evaluation of these components can be used in prognostic models to identify patients with an increased risk of ascites. Further research in this area will help to better understand the mechanisms of ascites development and develop effective methods of prevention and treatment of this complication in patients with liver cirrhosis.

Keywords: bioimpedance analysis, fat mass, muscle mass, ascites, liver cirrhosis

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

For citation: Zharikov Yu.O., Zharkova M.S., Gadzhiakhmedova A.N., Aliyeva A.M., Nikolenko V.N., Ivashkin V.T. Parameters of the Component Composition of the Body and Their Relationship with the Development of Ascites in Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):53–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-53-61>

Актуальность

Цирроз печени (ЦП) является хроническим прогрессирующим заболеванием, характеризующимся поражением печеночной паренхимы и изменением ее архитектоники [1]. Одним из основных осложнений ЦП является асцит — накопление свободной жидкости в брюшной полости [2]. Однако механизмы, лежащие в основе развития асцита при ЦП, до сих пор полностью не изучены. Важным звеном в патогенезе данного осложнения могут являться изменения структур лимфатической системы [3]. На ранней стадии ЦП лимфатическая система способствует предотвратить развитие асцита за счет реабсорбции избыточной жидкости в брюшной полости. В результате усиливается лимфоотток, что способствует стимулированию печеночного лимфангиогенеза. Однако у пациентов с прогрессирующим ЦП этого компенсаторного механизма недостаточно [4]. В последние годы все больше внимания уделяется роли компонентного состава тела в характере течения ЦП. Известно, что изменения в компонентном составе тела, такие как саркопения (потеря мышечной массы), оказывают негативное влияние на множество систем организма [5, 6]. Однако данные о взаимосвязи саркопении и ожирения с асцитом ограничены.

Одним из показателей, получаемых в результате биоимпедансного анализа, является фазовый угол, который представляет собой арктангенс отношения реактивного и активного сопротивлений для некоторой частоты тока и характеризует емкостные свойства клеточных мембран и жизнеспособность биологических тканей: считается, что чем выше фазовый угол, тем лучше состояние тканей [7].

Таким образом, требуется изучение прогностической значимости компонентного состава тела в развитии осложнений у пациентов с ЦП. Раннее выявление и прогнозирование развития асцита

имеют важное практическое значение для эффективного лечения больных.

Цель исследования: оценить взаимосвязь компонентов состава тела с развитием асцита у пациентов с ЦП.

Материалы и методы

Проведено обсервационное кросс-секционное одноцентровое исследование, включавшее анализ данных за период с февраля 2020 по декабрь 2022 г. На начальном этапе исследования, который включал первичную диагностику заболеваний печени, анализ медицинской документации и определение степени тяжести заболевания по шкале Чайлда — Пью, нами были отобраны 150 пациентов. Пациенты проходили лечение в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко Университетской клинической больницы № 2 Сеченовского Университета.

Критерии включения пациентов в исследование: подтвержденный диагноз ЦП; возраст от 18 до 70 лет. **Критерии исключения:** отказ от дальнейшего участия в исследовании; наличие состояний либо обострений сопутствующих заболеваний, диагностированных во время исследования. Согласно вышеуказанным критериям обследованы 110 пациентов (44 мужчины и 66 женщин).

Этиология цирроза печени включенных в исследование пациентов: алкогольный генез ЦП (32,6 %), вирусный гепатит С (10,9 %), первичный билиарный холангит (8,7 %), первичный склерозирующий холангит (4,3 %), аутоиммунный гепатит (10,9 %), метаболически-ассоциированные заболевания печени (8,7 %), болезнь Вильсона (6,5 %), смешанный и криптогенный генез (17,4 %).

Антропометрическое обследование проводили по методологическим требованиям с оценкой

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных циррозом печени с асцитом и без асцита
Table 1. Comparative characteristics of patients with liver cirrhosis with and without ascites

Показатель <i>Parameter</i>	Пациенты с асцитом <i>Patients with ascites</i> (<i>n</i> = 53)	Пациенты без асцита <i>Patients without ascites</i> (<i>n</i> = 57)	<i>p</i>
Пол / <i>Gender, n (%)</i> мужчины / <i>males</i> женщины / <i>females</i>	21 (39,6) 32 (60,4)	23 (40,4) 34 (59,6)	0,124
Возраст / <i>Age, Me (IQR)</i>	48,5 (41–55)	43,5 (39–51)	0,343
Антропометрические показатели <i>Anthropometric indicators</i> <i>Me (IQR)</i>			
Рост, см / <i>Height, cm</i>	170 (166,9–177,3)	174,8 (169,8–182)	0,422
Вес, кг / <i>Weight, kg</i>	70 (61,5–81,9)	77,15 (68,5–85,7)	0,651
Индекс талия/бедр / <i>Waist/hip index</i>	1,02 (0,91–1,09)	0,96 (0,86–1,03)	0,053
ИМТ, кг/м ² / <i>BMI, kg/m²</i>	25 (22,5–28,7)	28,5 (24,2–31,6)	0,001*
Компонентный состав тела <i>Body composition</i> <i>Me (IQR)</i>			
Жировая масса, % / <i>Fat mass, %</i>	29,9 (24,5–37,4)	35,5 (27,7–41,3)	0,002*
Скелетная мускулатура, % / <i>Skeletal muscles, %</i>	46,5 (42,8–49,4)	43,5 (40,5–47)	0,063
Активная клеточная масса, % / <i>Active cell mass, %</i>	48,6 (44,8–52,8)	53,55 (49,7–56,2)	0,001*
Фазовый угол, градусы / <i>Phase angle, degrees</i>	5,2 (4,5–5,83)	5,9 (5,3–6,5)	0,001*
Данные УЗИ органов брюшной полости <i>Ultrasound data of the abdominal organs</i> <i>Me (IQR)</i>			
Длина селезенки, мм / <i>Spleen length, mm</i>	160 (141,75–173,5)	145 (119–168)	0,258
Ширина селезенки, мм / <i>Spleen width, mm</i>	58 (48–67)	55 (43–63)	0,067
Диаметр селезеночной вены, мм <i>Diameter of the splenic vein, mm</i>	11 (8,83–12)	9,4 (8–11)	0,043*
Диаметр воротной вены, мм <i>Diameter of the portal vein, mm</i>	12,8 (11–14,2)	12,5 (11–14)	0,019*

Примечание: *Me* — медиана, *IQR* — межквартильный интервал, *ИМТ* — индекс массы тела; * — статистически значимые различия.
Note: *Me* — median, *IQR* — interquartile range, *BMI* — body mass index; * — statistically significant differences.

компонентного состава тела пациентов при помощи прибора АВС-01 «МЕДАСС» (НТЦ «МЕДАСС», Россия) [6].

Диагностику асцита проводили с учетом объективного осмотра пациентов, а также по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При оценке асцита использовалась классификация, предложенная Международным клубом по изучению асцита (International Ascites Club, IAC).

Статистический анализ проводили в Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Данные представлены в виде медиан (*Me*) и межквартильных интервалов (*IQR*). Связь между переменными оценивали методом ранговой корреляции Спирмена. Различия между непрерывными переменными определяли при помощи критерия Манна — Уитни. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Получено положительное заключение локального комитета по биоэтике ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства

здравоохранения Российской Федерации (Протокол ЛЭК № 04-21 от 18.02.2020 г.).

Результаты

Наличие асцита 2–3-й степени диагностировано в 19,6 % наблюдений, варикозное расширение вен пищевода 2–3-й степени — в 36,9 % случаев, наличие печеночной энцефалопатии — у 32,5 % больных, индекс массы тела (*ИМТ*) — 27,0 (23,6–30,1) кг/м². Баллы по шкале Чайлда — Пью у мужчин и женщин составили 9 (7,3–11,8) и 7 (6–9) соответственно. Давность заболевания составляла от 4 месяцев до 12 лет (медиана — 4,3 года).

При проведении статистического анализа пациенты были разделены на группы: группы пациентов с ЦП, у которых был диагностирован асцит различной степени тяжести ($n = 53$), и группа пациентов с ЦП без асцита ($n = 57$). При сравнении вышеуказанных групп были выявлены следующие различия: *ИМТ* ($p < 0,001$), жировая масса ($p = 0,002$), активная клеточная масса ($p < 0,001$), фазовый угол

Таблица 2. Степень тяжести асцита и компоненты состава тела у мужчин и женщин
Table 2. Ascites severity and body composition components in men and women

Показатель / <i>Parameter</i>	Мужчины / <i>Males</i> (n = 44)	Женщины / <i>Females</i> (n = 66)	<i>p</i>
Нет асцита / <i>No ascites, n (%)</i>	23 (52,27)	34 (51,52)	0,699
Степень тяжести асцита / <i>Ascites severity, n (%)</i>			
I	8 (18,18)	18 (27,27)	
II	10 (22,73)	12 (18,18)	
III	3 (6,82)	2 (3,03)	
Жировая масса, % <i>Fat mass, %</i> <i>Me (IQR)</i>	27,15 (22,83–31,83)	36,65 (30,83–43,08)	< 0,001*
Скелетно-мышечная масса, % <i>Musculoskeletal mass, %</i> <i>Me (IQR)</i>	49,60 (46,90–51,38)	42,50 (40,33–45,08)	< 0,001*
Активная клеточная масса, % <i>Active cell mass, %</i> <i>Me (IQR)</i>	53,35 (50,08–56,35)	49,50 (46,18–53,75)	0,002*
Фазовый угол, градусы <i>Phase angle, degrees</i> <i>Me (IQR)</i>	6,0 (5,40–6,53)	5,20 (4,73–5,98)	< 0,001*

Примечание: Me — медиана, IQR — межквартильный интервал; * — статистически значимые различия.

Note: Me — median, IQR — interquartile range; * — statistically significant differences.

($p < 0,001$) были достоверно ниже у пациентов с асцитом (табл. 1) по сравнению с показателями пациентов без него. Диаметры селезеночной ($p = 0,043$) и воротной ($p = 0,019$) вен были достоверно больше у пациентов с асцитом, что свидетельствует о роли портальной гипертензии в развитии асцита.

Распространенность асцита с учетом степени тяжести и половых различий пациентов продемонстрирована в таблице 2.

Данные, представленные на рисунке 1, показывают, что пациенты с более низким процентом

жировой массы имели более тяжелую степень асцита и наоборот. Следует отметить, что процент жировой массы в целом был выше у женщин, чем у мужчин.

Для количественной оценки содержания метаболически активных тканей в организме с использованием биоимпедансного анализа определялась величина активной клеточной массы (рис. 2). Обнаружено, что у пациентов с более низкой активной клеточной массой степень тяжести асцита была выше. При этом у женщин данный показатель был ниже, чем у мужчин.

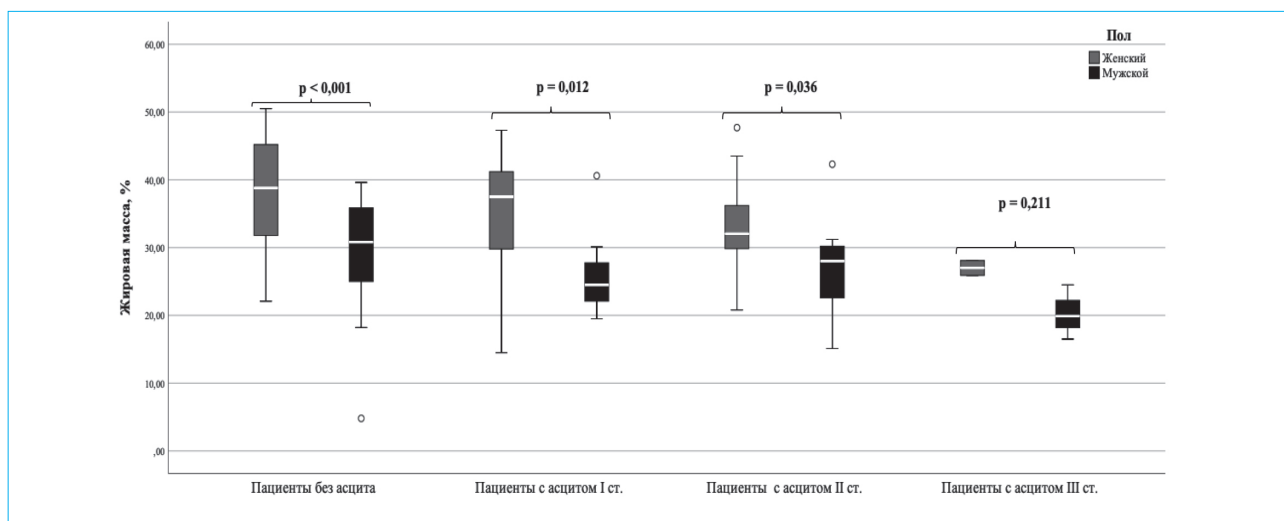


Рисунок 1. Жировая масса пациентов с циррозом печени (на диаграмме боксплот показано распределение данных: медиана, квантили и выбросы среди разных групп пациентов)

Figure 1. Fat mass of patients with cirrhosis (boxplot plot shows the distribution of data: median, quartiles and outliers among different patient groups)

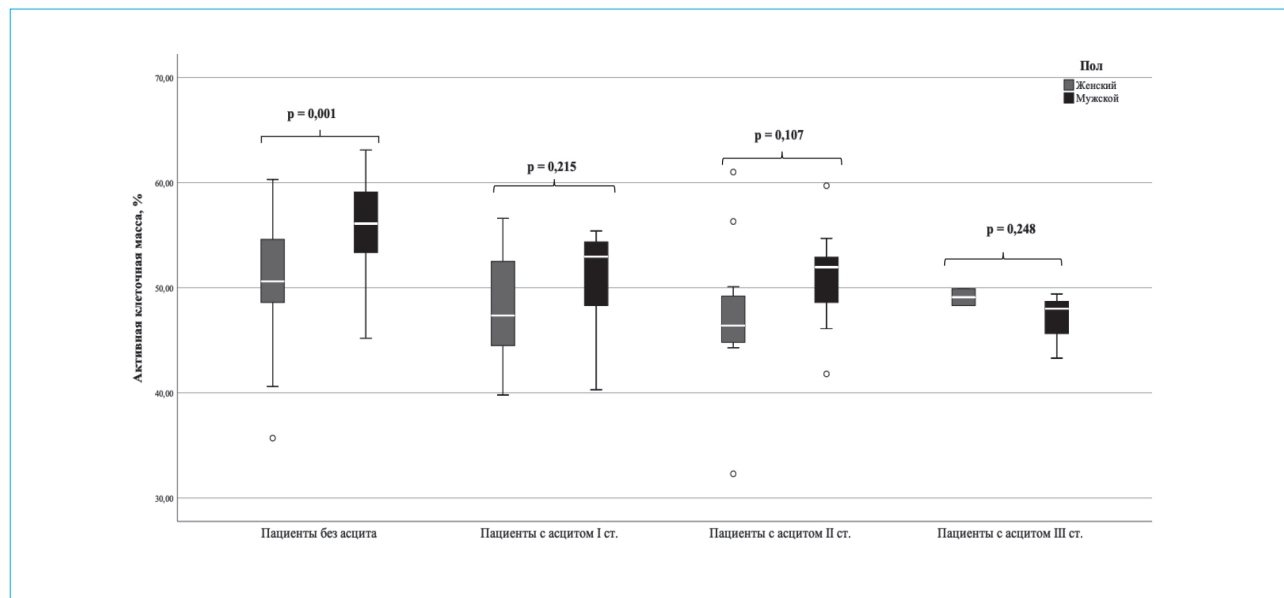


Рисунок 2. Активная клеточная масса пациентов с циррозом печени

Figure 2. Active cell mass of patients with liver cirrhosis

Такая же закономерность была выявлена и при исследовании фазового угла: пациенты с низкими значениями данного показателя имели, как правило, более тяжелую степень асцита (рис. 3).

Выявлены достоверные отрицательные корреляции слабой и умеренной силы связи жировой массы, активной клеточной массы и фазового угла со степенью тяжести асцита (рис. 4–6).

Обсуждение

Цирроз печени является одним из наиболее распространенных заболеваний печени и основной причиной развития асцита [1]. Асцит — это накопление жидкости в брюшной полости, которое может вызвать серьезные последствия у пациентов с ЦП [2]. Несмотря на широкое исследование этого заболевания, точные механизмы развития асцита пока не полностью ясны. При прогрессирующем циррозе активация компенсаторных вазоконстрикторных путей нарушает клубочковую фильтрацию, вызывая большую задержку натрия и воды в почках. Этот механизм увеличивает выработку лимфы, нагружая и без того неэффективную лимфатическую систему [4]. Неспособность лимфатической системы рециркулировать экстравазирванный альбумин может усугубить существовавшую ранее гипоальбуминемию, что приведет к изменению транскапиллярного градиента онкотического давления и усугублению жидкостного дисбаланса. Поэтому изменения, ассоциированные с лимфатической системой (увеличение лимфотока с нарушением функциональной способности лимфатических сосудов поглощать интерстициальную жидкость, увеличение количества и плотности лимфатических

сосудов), приводят к развитию рефрактерных отеков и асцита у больных циррозом печени [3, 4].

Кроме того, ожирение приводит к ряду структурных и физиологических изменений в лимфатической системе, включая повышенную лимфатическую утечку, снижение сократительной способности собирательных сосудов и изменения в архитектонике лимфатических узлов, что существенно влияет на функции лимфатического транспорта [8]. Основываясь на наших предыдущих исследованиях и учитывая роль лимфатической системы в широком спектре физиологических процессов, мы предполагаем, что нарушения лимфатической функции могут быть вызваны изменениями компонентного состава тела и метаболическими нарушениями, в т. ч. ожирением [9, 10].

Результаты нашего исследования подтвердили гипотезу о взаимосвязи компонентного состава тела и развития асцита у пациентов с ЦП. Было обнаружено, что распределение жировой и активной клеточной масс в организме пациентов, а также фазовый угол могут быть значимыми факторами в развитии данного осложнения. Низкие значения вышеуказанных факторов связаны с повышенным риском развития асцита. Это может быть объяснено тем, что пациенты с ЦП часто страдают недоеданием. Недостаточное питание является предиктором и других осложнений ЦП. А. Ruiz-Margáin et al. в своем исследовании оценивали фазовый угол биоимпеданса как нутриционный маркер и пришли к выводу, что низкие значения фазового угла ассоциированы с повышенной частотой развития печеночной энцефалопатии (отношение рисков — 1,80 (1,07–3,03)) [11]. Проблему влияния компонентного состава тела на осложнения при ЦП

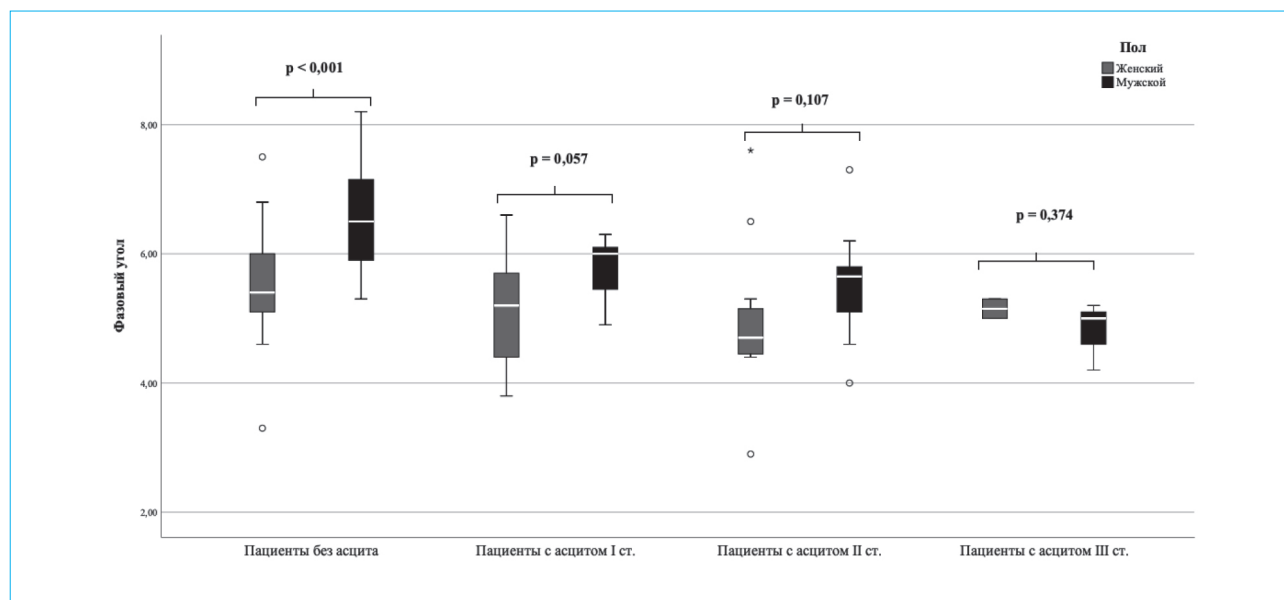


Рисунок 3. Фазовый угол у пациентов с циррозом печени

Figure 3. Phase angle of patients with liver cirrhosis

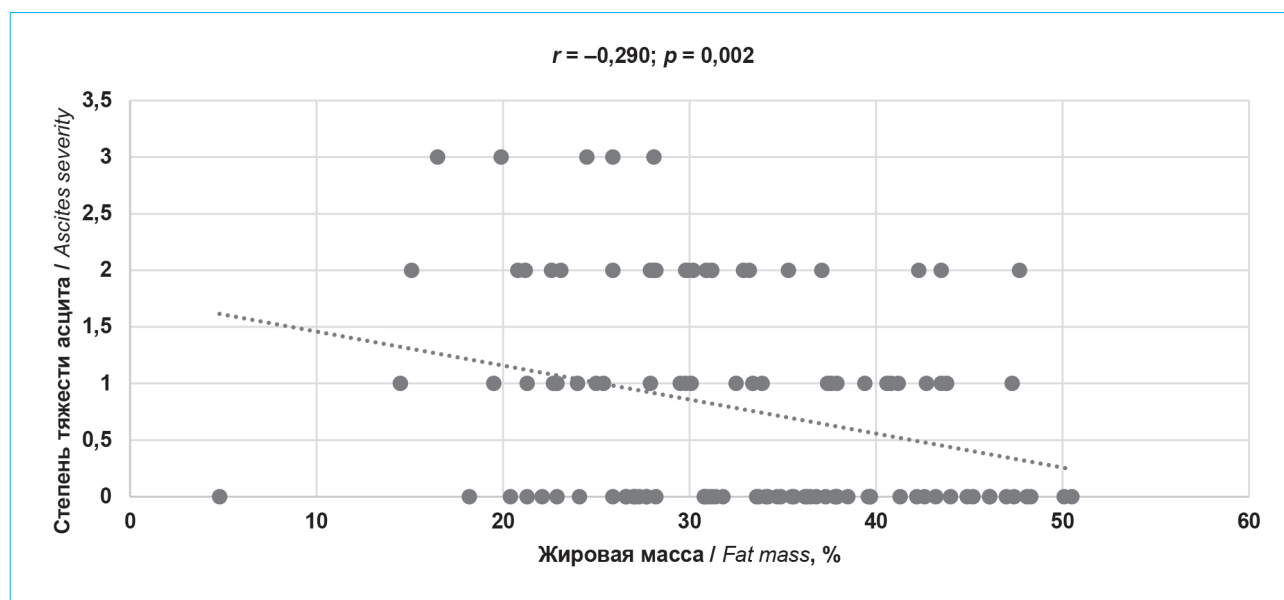


Рисунок 4. Корреляция доли жировой массы пациента со степенью тяжести асцита (в виде точек обозначены значения жировой массы пациентов в зависимости от степени тяжести асцита; линия, соединяющая точки, является линией регрессии и отражает степень зависимости между двумя переменными)

Figure 4. Correlation of the patient's fat mass percentage with the severity of ascites (the dots indicate the fat mass of patients depending on the severity of ascites; the line connecting the dots is a regression line and reflects the degree of dependence between two variables)

изучали также С. Lindqvist et al. Исследователи определили, что недостаточность питания является независимым предиктором ранних посттрансплантационных осложнений [12].

Активная клеточная масса состоит из мышц, внутренних органов и нервных клеток. Поэтому

стоит отметить, что полученные нами данные согласуются с работой Е. Dajti et al., которые продемонстрировали прогностическую роль саркопении (потери мышечной массы) в развитии асцита (SHR = 2,083; 95 % ДИ: 1,091–3,978) [6]. X. Zeng et al. получили похожие результаты: пациенты

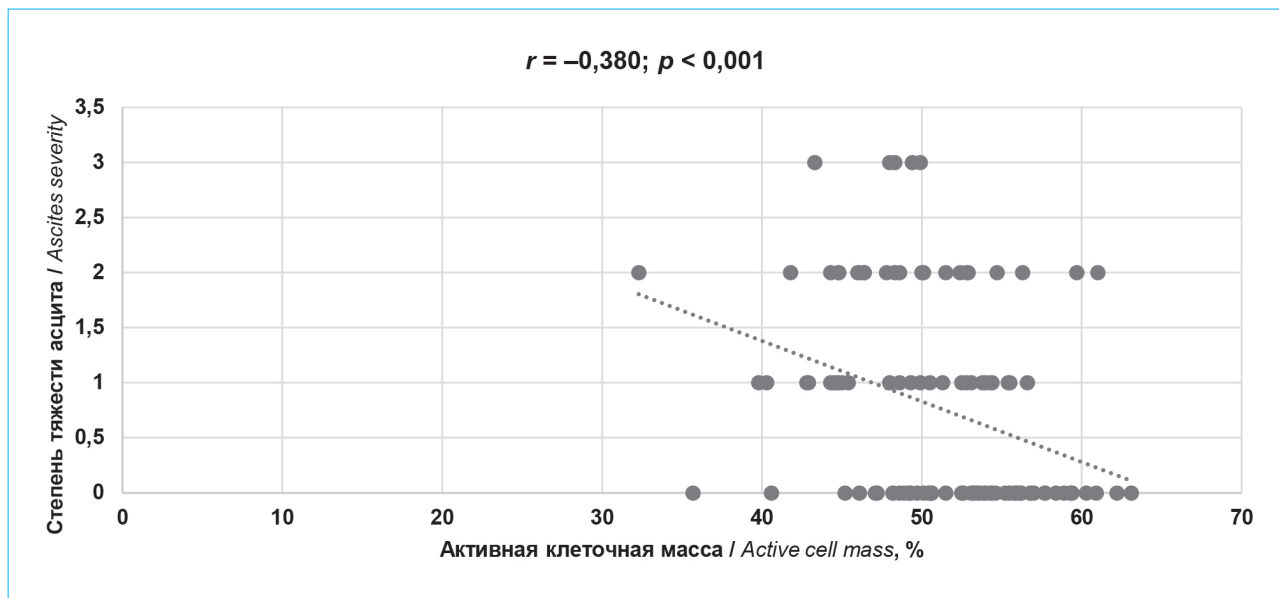


Рисунок 5. Корреляция активной клеточной массы со степенью тяжести асцита

Figure 5. Correlation of active cell mass with the severity of ascites

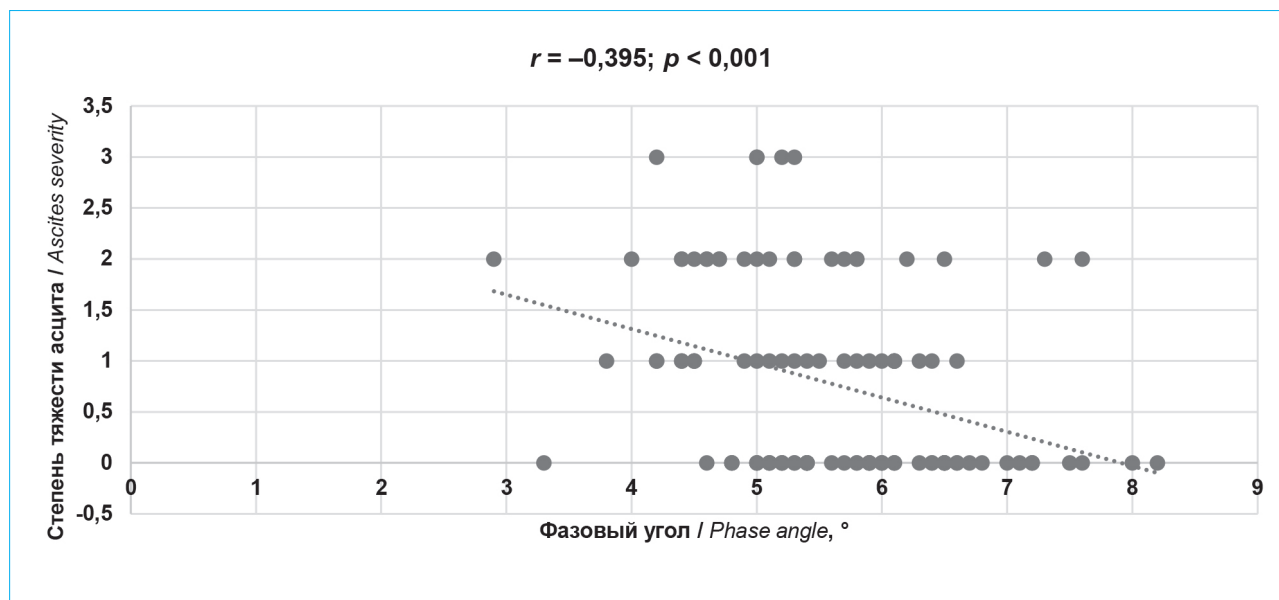


Рисунок 6. Корреляция фазового угла со степенью тяжести асцита

Figure 6. Correlation of the phase angle with the severity of ascites

с саркопенией, по сравнению с лицами, не страдающими саркопенией, имели более высокую распространенность осложнений, связанных с ЦП (81,82 % vs. 62,24 %; $p < 0,001$), включая асцит (RR = 1,827; 95 % ДИ: 1,259–2,651; $p = 0,002$) [13].

Таким образом, показатели жировой и активной клеточной масс, а также низкие значения фазового угла по результатам биоимпедансометрии могут стать предикторами развития асцита у пациентов с ЦП. Механизмы этих взаимосвязей требуют дальнейших исследований.

Ограничениями исследования служат наблюдение пациентов только одного клинического центра и ограниченное количество пациентов.

Заклучение

Наше исследование подтверждает важность параметров состава тела в развитии асцита у пациентов с циррозом печени. Распределение жировой и активной масс, а также значения фазового угла играют значимую роль в патогенезе асцита.

Оценка этих компонентов может быть использована в прогностических моделях для идентификации пациентов с повышенным риском развития асцита. Дальнейшие исследования в этой области

помогут лучше понять механизмы развития асцита и разработать эффективные методы профилактики и лечения данного осложнения у пациентов с циррозом печени.

Литература / References

1. Ginès P., Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X
2. Premkumar M., Anand A.C. Overview of complications in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(4):1150–74. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.04.021
3. Juneja P., Tripathi D.M., Kaur S. Revisiting the gut-liver axis: Gut lymphatic system in liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;322(5):G473–9. DOI: 10.1152/ajpgi.00271.2021
4. Kumar R., Anand U., Priyadarshi R.N. Lymphatic dysfunction in advanced cirrhosis: Contextual perspective and clinical implications. *World J Hepatol*. 2021;13(3):300–14. DOI: 10.4254/wjh.v13.i3.300
5. Marasco G., Dajti E., Ravaioli F., Brocchi S., Rossini B., Alemanni L.V., et al. Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(4):377–88. DOI: 10.1080/17474124.2021.1848542
6. Dajti E., Renzulli M., Ravaioli F., Marasco G., Vara G., Brandi N., et al. The interplay between sarcopenia and portal hypertension predicts ascites and mortality in cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2023;55(5):637–43. DOI: 10.1016/j.dld.2022.11.011
7. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. [Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. Bioimpedance analysis of human body composition. Moscow: Nauka Publ, 2009. (In Russ.)].
8. Arnglim N., Simonsen L., Holst J.J., Bülow J. Reduced adipose tissue lymphatic drainage of macromolecules in obese subjects: A possible link between obesity and local tissue inflammation? *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):748–50. DOI: 10.1038/ijo.2012.98
9. Жариков Ю.О., Масленников Р.В., Гаджихмедова А.Н., Алиева А.М., Николенко В.Н., Ивашкин В.Т. Взаимосвязь соматотипа и изменений жирового компонента у пациентов с циррозом печени. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;2(92):60–4. [Zharikov Yu.O., Maslennikov R.V., Gadzhikhmedova A.N., Alieva A.M., Nikolenko V.N., Ivashkin V.T. The relationship of somatotype and changes in the fat component in patients with liver cirrhosis. *Pacific Medical Journal*. 2023;2(92):60–4. (In Russ.)]. DOI: 0.34215/1609-1175-2023-2-60-64
10. Maslennikov R., Ivashkin V., Alieva A., Poluektova E., Kudryavtseva A., Krasnov G., et al. Gut dysbiosis and body composition in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2022;14(6):1210–25. DOI: 10.4254/wjh.v14.i6.1210
11. Ruiz-Margáin A., Macías-Rodríguez R.U., Ampuero J., Cubero F.J., Chi-Cervera L., Ríos-Torres S.L., et al. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(45):10064–70. DOI: 10.3748/wjg.v22.i45.10064
12. Lindqvist C., Majeed A., Wahlin S. Body composition assessed by dual-energy X-ray absorptiometry predicts early infectious complications after liver transplantation. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(3):284–91. DOI: 10.1111/jhn.12417
13. Zeng X., Shi Z.W., Yu J.J., Wang L.F., Luo Y.Y., Jin S.M., et al. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: A multicentre study in China. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1948–58. DOI: 10.1002/jcsm.12797

Сведения об авторах

Жариков Юрий Олегович* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: dr_zharikov@mail.ru; 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

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

Information about the authors

Yury O. Zharikov* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Human Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: dr_zharikov@mail.ru; 125009, Moscow, Mikhovaya str., 11, build. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

Maria S. Zharkova — Cand. Sci. (Med.), Head of 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: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Гаджихмедова Аида Нурмагомедовна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: ai.kidman@mail.ru; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>

Алиева Алия Махмудовна — врач-гастроэнтеролог 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: aliya1993@mail.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7606-2246>

Николенко Владимир Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова». Контактная информация: vn.nikolenko@yandex.ru; 125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» 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>

Aida N. Gadziakhmedova — Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: ai.kidman@mail.ru; 119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>

Aliya M. Aliyeva — Gastroenterologist at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: aliya1993@mail.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7606-2246>

Vladimir N. Nikolenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Normal and Topographical Anatomy, Lomonosov Moscow State University. Contact information: vn.nikolenko@yandex.ru; 125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, build. 10. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

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

Поступила: 25.09.2023 Принята: 01.02.2024 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 25.09.2023 Accepted: 01.02.2024 Published: 30.06.2024



Parameters of the Component Composition of the Body and Their Relationship with the Development of Ascites in Liver Cirrhosis

Yury O. Zharikov^{1*}, Maria S. Zharkova¹, Aida N. Gadzhiakhmedova¹, Aliya M. Aliyeva¹, Vladimir N. Nikolenko^{1,2}, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Aim: to evaluate the relationship of body composition components with the development of ascites in patients with liver cirrhosis.

Materials and methods. One hundred and ten patients (44 men and 66 women) with the established diagnosis of liver cirrhosis were treated at the University Clinical Hospital No 2 of the Sechenov University. The assessment of the component composition of the patients' body was carried out using the ABC-01 "MEDASS" device ("MEDASS", Russia). Ascites diagnosis was performed using ultrasound examination of the abdominal cavity and retroperitoneal space.

Results. The values of body mass index ($p < 0.001$), fat mass ($p = 0.002$), active cell mass ($p < 0.001$), and phase angle ($p < 0.001$) were lower in patients with ascites than without it. Patients with a lower percentage of body fat mass had a more severe ascites severity and vice versa, and the proportion of fat mass was generally higher in women than in men ($r = -0.290$; $p = 0.002$). Patients with lower active cell mass had higher ascites severity ($r = -0.380$; $p < 0.001$). However, this indicator was lower in women than in men. Significant negative correlations were revealed between fat mass, active cell mass, phase angle ($r = -0.395$; $p < 0.001$) and the severity of ascites.

Conclusion. Our study confirms the importance of body composition parameters in the development of ascites in patients with cirrhosis of the liver. Insufficient amount of fat and muscle mass, as well as low values of the phase angle according to the results of bioimpedance can become predictors of the development of ascites. Evaluation of these components can be used in prognostic models to identify patients with an increased risk of ascites. Further research in this area will help to better understand the mechanisms of ascites development and develop effective methods of prevention and treatment of this complication in patients with liver cirrhosis.

Keywords: bioimpedance analysis, fat mass, muscle mass, ascites, liver cirrhosis

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

For citation: Kruchinina M.V., Osipenko M.F., Parulikova M.V., Gromov A.A. Electrical and Viscoelastic Parameters of Erythrocytes as a Part of Diagnostic Models for Differentiating Fatty Liver Disease of Mixed Genesis from Non-Alcoholic and Alcohol-Related Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):53–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-53-61>

Параметры компонентного состава тела и их взаимосвязь с развитием асцита при циррозе печени

Ю.О. Жариков^{1*}, М.С. Жаркова¹, А.Н. Гаджихмедова¹, А.М. Алиева¹, В.Н. Николенко^{1,2}, 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 «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

Цель: оценить взаимосвязь компонентов состава тела с развитием асцита у пациентов с циррозом печени.

Материалы и методы. Обследованы 110 пациентов (44 мужчины и 66 женщин) с установленным диагнозом «цирроз печени», проходивших лечение в Университетской клинической больнице № 2 Сеченовского Университета. Оценку компонентного состава тела пациентов проводили при помощи прибора ABC-01 «МЕДАСС» (НТЦ «МЕДАСС», Россия). Диагностику асцита выполняли при помощи ультразвукового исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Результаты. Значения индекса массы тела ($p < 0,001$), жировой массы ($p = 0,002$), активной клеточной массы ($p < 0,001$), фазового угла ($p < 0,001$) были ниже у пациентов с асцитом по сравнению с показателями пациентов без него. Пациенты с более низким процентом жировой массы в компонентном составе тела имели более тяжелую степень тяжести асцита и наоборот. Причем показатель доли жировой массы в целом был

выше у женщин, чем у мужчин ($r = -0,290$; $p = 0,002$). У пациентов с более низкой активной клеточной массой степень тяжести асцита была выше ($r = -0,380$; $p < 0,001$). При этом у женщин данный показатель был ниже, чем у мужчин. Выявлены достоверные отрицательные корреляции между жировой массой, активной клеточной массой, фазовым углом ($r = -0,395$; $p < 0,001$) и степенью тяжести асцита.

Заключение. Наше исследование подтверждает важность изучения параметров состава тела в развитии асцита у пациентов с циррозом печени. Недостаточное количество жировой и мышечной масс, а также низкие значения фазового угла по результатам биоимпедансометрии могут стать предикторами развития асцита у пациентов с циррозом печени. Оценка этих компонентов может быть использована в прогностических моделях для идентификации пациентов с повышенным риском развития асцита. Дальнейшие исследования в этой области помогут лучше понять механизмы развития асцита и разработать эффективные методы профилактики и лечения данного осложнения у пациентов с циррозом печени.

Ключевые слова: биоимпедансный анализ, жировая масса, мышечная масса, асцит, цирроз печени

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Жариков Ю.О., Жаркова М.С., Гаджихмедова А.Н., Алиева А.М., Николенко В.Н., Ивашкин В.Т. Параметры компонентного состава тела и их взаимосвязь с развитием асцита при циррозе печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):53–61. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-53-61>

Introduction

Liver cirrhosis (LC) is a chronic progressive disease characterized by damage to the liver parenchyma and changes in its architectonics [1]. One of the main complications of LC is ascites – the accumulation of free fluid in the abdominal cavity [2]. However, the mechanisms underlying the development of ascites in LC are not fully understood. Changes in the structure of the lymphatic system may play an important role in the pathogenesis of this complication. In the early stages of LC, the lymphatic system helps prevent the development of ascites by reabsorbing excess fluid in the abdominal cavity [3]. As a result, lymph flow intensifies, stimulating hepatic lymphangiogenesis. However, in patients with progressive LC, this compensatory mechanism is insufficient [4]. In recent years, more attention has been paid to the role of body composition in the course of LC. It is known that changes in body composition, such as sarcopenia (loss of muscle mass), have a negative impact on many organ systems [5, 6]. However, data on the relationship between sarcopenia and obesity with ascites are limited.

One of the indicators obtained as a result of bioimpedance analysis is the phase angle, which is the arctangent of the ratio of reactive and active resistances for some current frequency. It characterizes the capacitive properties of cell membranes and the viability of biological tissues: it is believed that the higher the phase angle, the better the condition of tissues [7].

Thus, it is required to study the prognostic significance of the component body composition in the development of complications in patients with LC. Early detection and prediction of ascites

development are of great practical importance for effective treatment of patients.

Aim: to evaluate the relationship of body composition components with the development of ascites in patients with LC.

Materials and methods

An observational cross-sectional single-center study was conducted, which included analysis of data for the period from February 2020 to December 2022. At the initial stage of the study, which included initial diagnosis of liver disease, analysis of medical records and determination of disease severity according to the Child – Pugh scale, we selected 150 patients. The patients were treated in the Department of Hepatology of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the Sechenov University.

Criteria for inclusion of patients in the study: confirmed diagnosis of LC; age from 18 to 70 years. Criteria for exclusion: refusal of further participation in the study; presence of conditions or exacerbations of concomitant diseases diagnosed during the study. According to the above criteria, 110 patients (44 men and 66 women) were examined.

The etiology of liver cirrhosis in the included patients: alcoholic genesis (32.6 %), viral hepatitis C (10.9 %), primary biliary cholangitis (8.7 %), primary sclerosing cholangitis (4.3 %), autoimmune hepatitis (10.9 %), metabolic-associated liver diseases (8.7 %), Wilson's disease (6.5 %), mixed and cryptogenic genesis (17.4 %).

Anthropometric examination was carried out according to the methodological requirements with the assessment of the component body

Table 1. Comparative characteristics of patients with liver cirrhosis with and without ascites
Таблица 1. Сравнительная характеристика больных циррозом печени с асцитом и без асцита

Parameter Показатель	Patients with ascites Пациенты с асцитом (n = 53)	Patients without ascites Пациенты без асцита (n = 57)	p
Gender / Пол, n (%) males / мужчины females / женщины	21 (39.6) 32 (60.4)	23 (40.4) 34 (59.6)	0.124
Age / Возраст, Me (IQR)	48.5 (41–55)	43.5 (39–51)	0.343
Anthropometric indicators Антропометрические показатели Me (IQR)			
Height, cm / Рост, см	170 (166.9–177.3)	174.8 (169.8–182)	0.422
Weight, kg / Вес, кг	70 (61.5–81.9)	77.15 (68.5–85.7)	0.651
Waist/hip index / Индекс талия/бедра	1.02 (0.91–1.09)	0.96 (0.86–1.03)	0.053
BMI, kg/m ² / ИМТ, кг/м ²	25 (22.5–28.7)	28.5 (24.2–31.6)	0.001*
Body composition Компонентный состав тела Me (IQR)			
Fat mass, % / Жировая масса, %	29.9 (24.5–37.4)	35.5 (27.7–41.3)	0.002*
Skeletal muscles, % / Скелетная мускулатура, %	46.5 (42.8–49.4)	43.5 (40.5–47)	0.063
Active cell mass, % / Активная клеточная масса, %	48.6 (44.8–52.8)	53.55 (49.7–56.2)	0.001*
Phase angle, degrees / Фазовый угол, градусы	5.2 (4.5–5.83)	5.9 (5.3–6.5)	0.001*
Ultrasound data of the abdominal organs Данные УЗИ органов брюшной полости Me (IQR)			
Spleen length, mm / Длина селезенки, мм	160 (141.75–173.5)	145 (119–168)	0.258
Spleen width, mm / Ширина селезенки, мм	58 (48–67)	55 (43–63)	0.067
Diameter of the splenic vein, mm Диаметр селезеночной вены, мм	11 (8.83–12)	9.4 (8–11)	0.043*
Diameter of the portal vein, mm Диаметр воротной вены, мм	12.8 (11–14.2)	12.5 (11–14)	0.019*

Note: Me — median, IQR — interquartile range, BMI — body mass index; * — statistically significant differences.

Примечание: Me — медиана, IQR — межквартильный интервал, ИМТ — индекс массы тела; * — статистически значимые различия.

composition of the patients using the device AVS-01 “MEDASS” (“MEDASS”, Russia) [6].

Diagnosis of ascites was performed taking into account the objective examination of patients, as well as according to the results of ultrasound examination of the abdominal cavity and retroperitoneum. When assessing ascites, the classification proposed by the International Ascites Club (IAC) was used.

Statistical analysis was performed in Statistica 10 (StatSoft Inc., USA). Data are presented as medians (Me) and interquartile ranges (IQR). The association between variables was evaluated by Spearman rank correlation method. Differences between continuous variables were determined using the Mann – Whitney test. P-value less than 0.05 was considered statistically significant.

A favorable opinion of the local ethics committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) was obtained (Protocol No. 04-21, February 18, 2020).

Results

Presence of ascites of 2–3 degree was diagnosed in 19.6 % of observations, esophageal varices of 2–3 degree – in 36.9 % of cases, presence of hepatic encephalopathy – 32.5 % of patients, body mass index (BMI) – 27.0 (23.6–30.1) kg/m². Child – Pugh scale scores in men and women were 9 (7.3–11.8) and 7 (6–9) points, respectively. The duration of the disease ranged from 4 months to 12 years, with a median of 4.3 years.

During statistical analysis the patients were divided into groups: groups of patients with LC who were diagnosed with ascites of different severity (n = 53) and a group of patients with LC without ascites (n = 57). When comparing the above groups, the following differences were found: body mass index (p < 0.001), fat mass (p = 0.002), active cell mass (p < 0.001), phase angle (p < 0.001) were significantly lower in patients with ascites (Table 1) than without it.

Table 2. Ascites severity and body composition components in men and women**Таблица 2.** Степень тяжести асцита и компоненты состава тела у мужчин и женщин

Parameter / Показатель	Males / Мужчины (n = 44)	Females / Женщины (n = 66)	p
No ascites / Нет асцита, n (%)	23 (52.27)	34 (51.52)	0.699
Ascites severity / Степень тяжести асцита, n (%)			
I	8 (18.18)	18 (27.27)	
II	10 (22.73)	12 (18.18)	
III	3 (6.82)	2 (3.03)	
Fat mass, % Жировая масса, % Me (IQR)	27.15 (22.83–31.83)	36.65 (30.83–43.08)	< 0.001*
Musculoskeletal mass, % Скелетно-мышечная масса, % Me (IQR)	49.60 (46.90–51.38)	42.50 (40.33–45.08)	< 0.001*
Active cell mass, % Активная клеточная масса, % Me (IQR)	53.35 (50.08–56.35)	49.50 (46.18–53.75)	0.002*
Phase angle, degrees Фазовый угол, градусы Me (IQR)	6.0 (5.40–6.53)	5.20 (4.73–5.98)	< 0.001*

Note: Me — median, IQR — interquartile range; * — statistically significant differences.

Примечание: Me — медиана, IQR — межквартильный интервал; * — статистически значимые различия.

The diameters of splenic ($p = 0.043$) and portal ($p = 0.019$) veins were significantly larger in patients with ascites, indicating the role of portal hypertension in the development of ascites.

The prevalence of ascites with regard to severity and sex differences of patients is demonstrated in Table 2.

The data presented in Figure 1 show that patients with a lower percentage of fat mass had more severe ascites severity and vice versa. It should be noted that the percentage of fat mass was generally higher in women than in men.

To quantify the metabolically active tissue content in the body, active cell mass was determined using bioimpedance analysis (Fig. 2). It was found that the severity of ascites was higher in patients with lower active cell mass. At the same time, this indicator was lower in women than in men.

The same pattern was found in the phase angle study: patients with low values of this index had, as a rule, a more severe degree of ascites severity (Fig. 3).

Significant negative correlations of weak to moderate strength of association of fat mass,

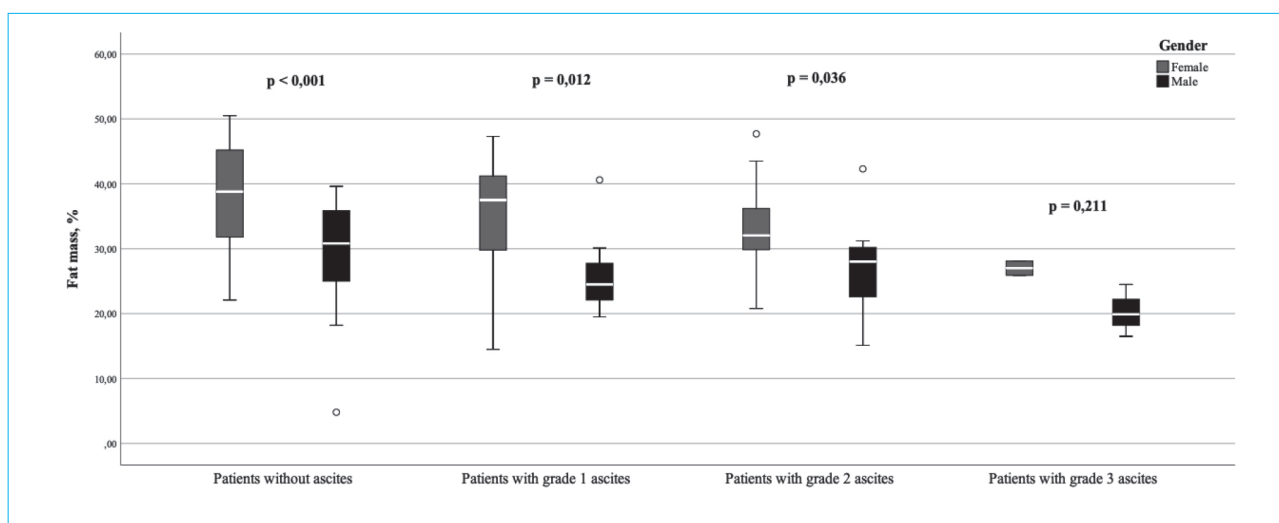


Figure 1. Fat mass of patients with cirrhosis (boxplot plot shows the distribution of data: median, quartiles and outliers among different patient groups)

Рисунок 1. Жировая масса пациентов с циррозом печени (на диаграмме боксплот показано распределение данных: медиана, квантили и выбросы среди разных групп пациентов)

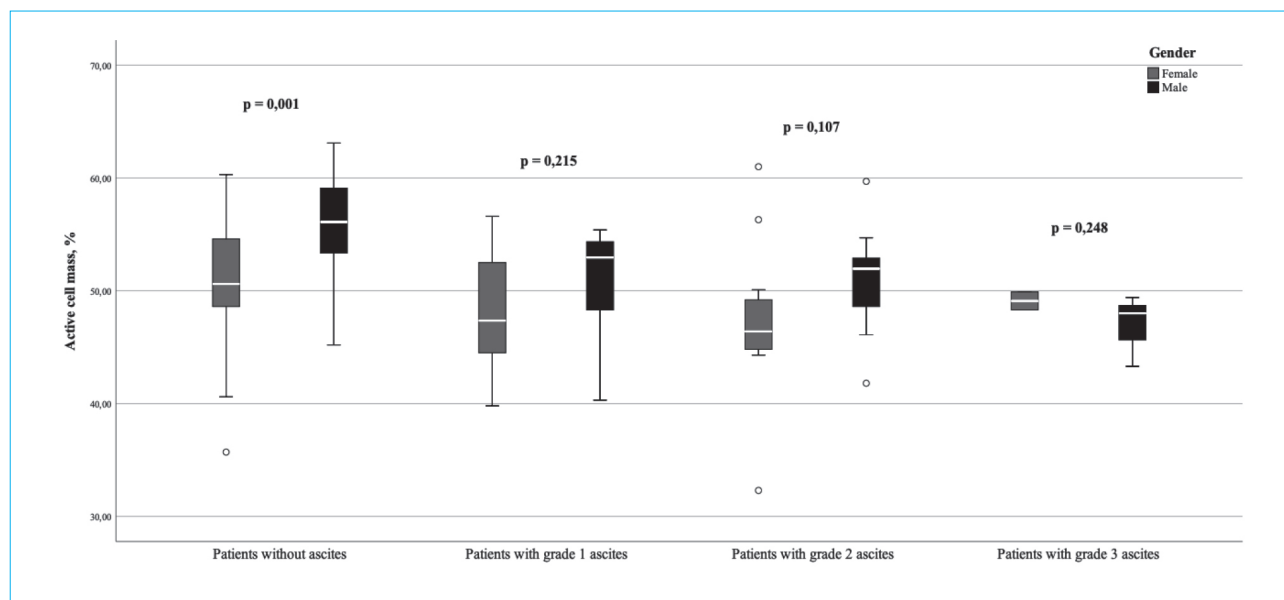


Figure 2. Active cell mass of patients with liver cirrhosis

Рисунок 2. Активная клеточная масса пациентов с циррозом печени

active cell mass, and phase angle with ascites severity were found (Fig. 4–6).

Discussion

Liver cirrhosis is one of the most common liver diseases and a major cause of ascites development [1]. Ascites is an accumulation of fluid in the abdominal cavity that can cause serious consequences in patients with LC [2]. Despite extensive research on this condition, the exact mechanisms of ascites development are not yet fully understood. In advanced cirrhosis, activation of compensatory vasoconstrictor pathways impairs tubular filtration, causing greater sodium and water retention in the kidneys. This mechanism increases lymphatic production, burdening the already inefficient lymphatic system [4]. The inability of the lymphatic system to recycle extravasated albumin may exacerbate pre-existing hypoalbuminemia, leading to changes in the transcapillary oncotic pressure gradient and exacerbating fluid imbalance. Therefore, changes associated with the lymphatic system (such as increased lymph flow with impaired functional ability of lymphatic vessels to absorb interstitial fluid, increased number and density of lymphatic vessels) leads to the development of refractory edema and ascites in cirrhotic patients [3, 4].

In addition, obesity leads to a number of structural and physiological changes in the lymphatic system, including increased lymphatic leakage, decreased contractility of collecting vessels, and

changes in the architectonics of lymph nodes, which significantly affect lymphatic transport functions [8]. Based on our previous studies and taking into account the role of the lymphatic system in a wide range of physiological processes, we hypothesize that lymphatic dysfunction may be caused by changes in the component body composition and metabolic disorders, including obesity [9, 10].

The results of our study confirmed the hypothesis about the relationship between body composition and ascites development in patients with LC. It was found that the distribution of fat and active cell masses in the patients' body, as well as phase angle may be significant factors in the development of this complication. Low values of the above factors are associated with an increased risk of developing ascites. This may be explained by the fact that patients with LC are often malnourished. Malnutrition is also a predictor of other complications of LC. A. Ruiz-Margáin et al. evaluated bioimpedance phase angle as a nutritional marker in their study and concluded that low phase angle values are associated with an increased incidence of hepatic encephalopathy (hazard ratio – 1.80 (1.07–3.03)) [11]. The problem of the influence of the body component composition on complications in LC was also studied by C. Lindqvist et al. The researchers determined that malnutrition is an independent predictor of early posttransplantation complications [12].

The active cell mass consists of muscle, internal organs and nerve cells. Therefore, it is worth

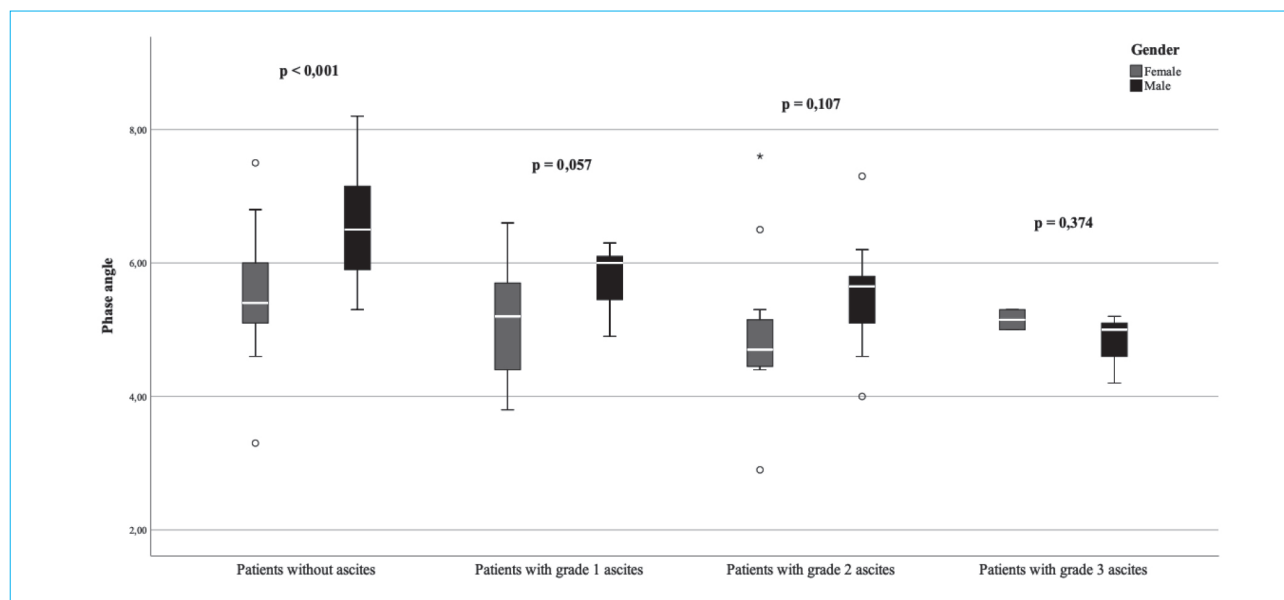


Figure 3. Phase angle of patients with liver cirrhosis

Рисунок 3. Фазовый угол у пациентов с циррозом печени

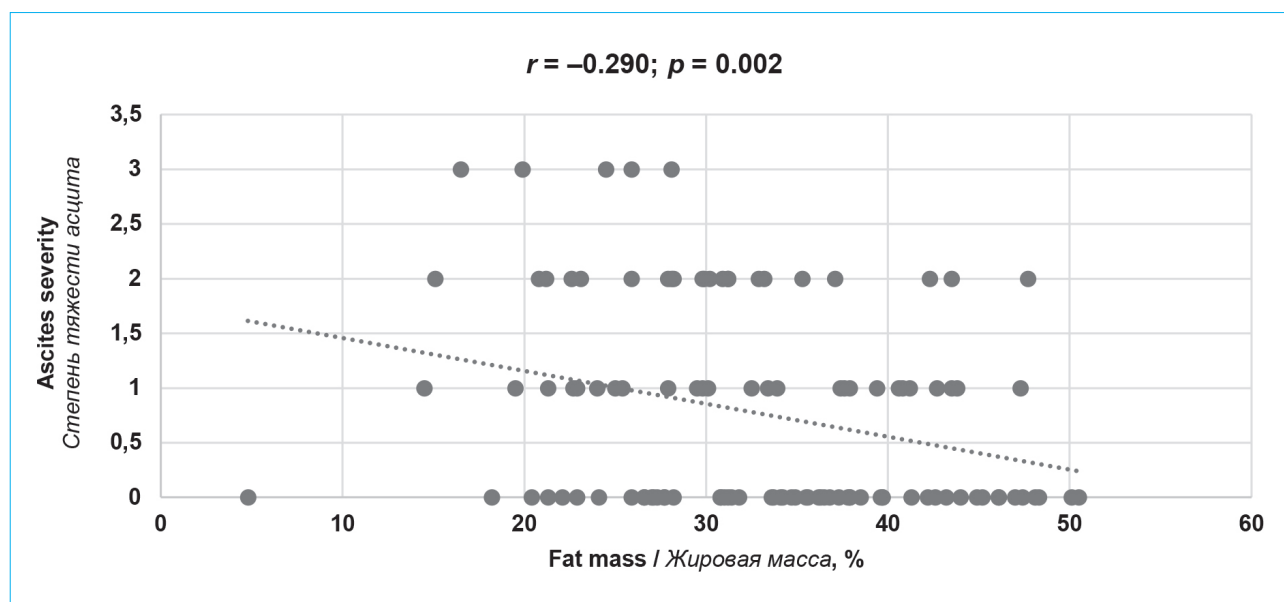


Figure 4. Correlation of the patient's fat mass percentage with the severity of ascites (the dots indicate the fat mass of patients depending on the severity of ascites; the line connecting the dots is a regression line and reflects the degree of dependence between two variables)

Рисунок 4. Корреляция доли жировой массы пациента со степенью тяжести асцита (в виде точек обозначены значения жировой массы пациентов в зависимости от степени тяжести асцита; линия, соединяющая точки, является линией регрессии и отражает степень зависимости между двумя переменными)

noting that our findings are consistent with the work of E. Dajti et al. who demonstrated the prognostic role of sarcopenia (loss of muscle mass) in the development of ascites (SHR — 2.083; 95 % CI: 1.091–3.978) [6]. X. Zeng et al. obtained similar results: patients with sarcopenia, compared with non-sarcopenic individuals, had

a higher prevalence of LC-related complications (81.82 % vs. 62.24 %, $p < 0.001$), including ascites (RR = 1.827; 95 % CI: 1.259–2.651; $p = 0.002$) [13].

Thus, indicators of fat and active cell mass, as well as low phase angle values according to bioimpedansometry results may be predictors of ascites development in patients with LC. The

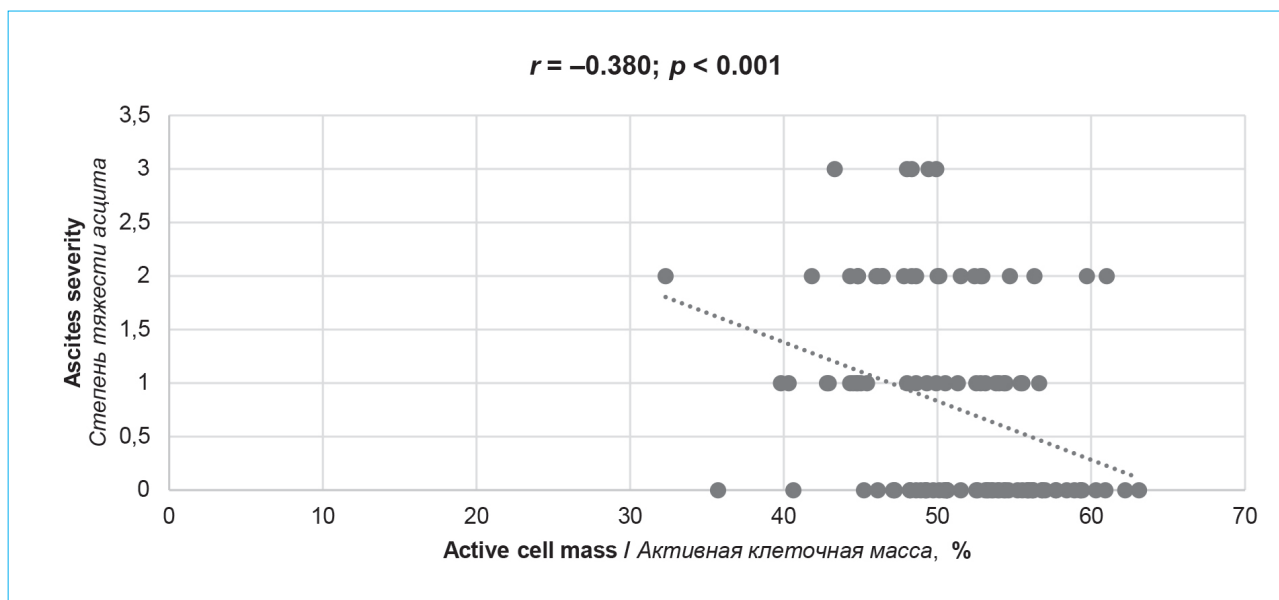


Figure 5. Correlation of active cell mass with the severity of ascites

Рисунок 5. Корреляция активной клеточной массы со степенью тяжести асцита

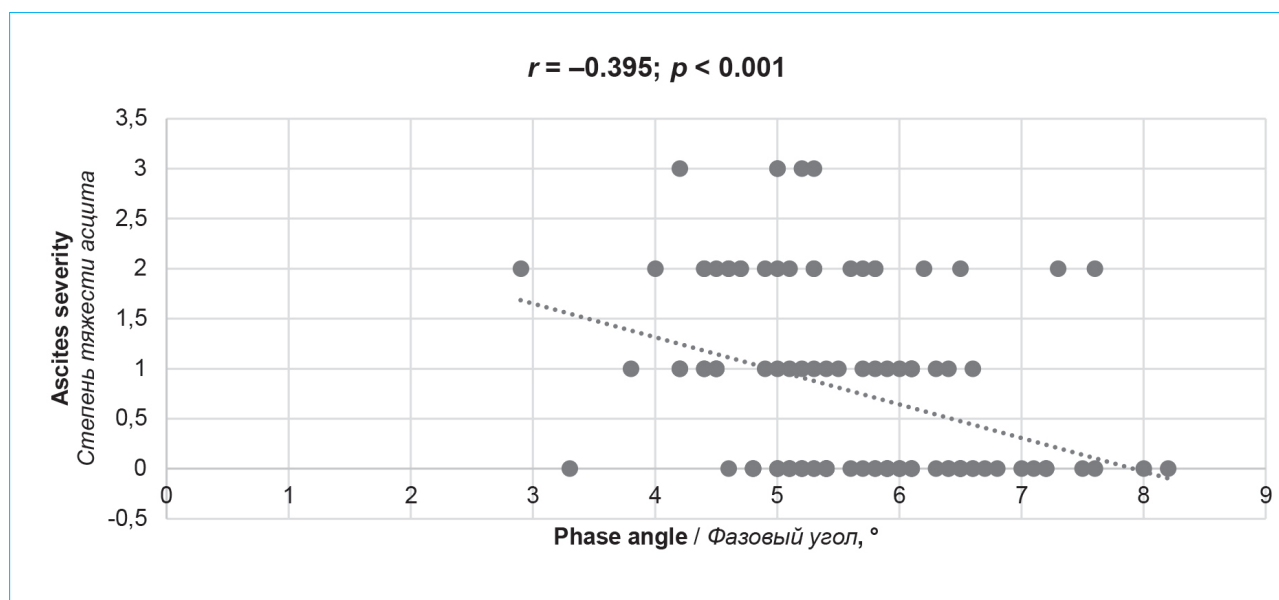


Figure 6. Correlation of the phase angle with the severity of ascites

Рисунок 6. Корреляция фазового угла со степенью тяжести асцита

mechanisms of these relationships require further studies.

Study limitations

We observed patients only from one clinical center, and a limited number of patients were included into the study.

Conclusion

Our study confirms the importance of body composition parameters in the development of

ascites in patients with liver cirrhosis. Fat and active mass distribution and phase angle values play a significant role in the pathogenesis of ascites. Evaluation of these components can be used in prognostic models to identify patients at increased risk of developing ascites. Further research in this area will help to better understand the mechanisms of ascites development and develop effective methods of prevention and treatment of this complication in patients with liver cirrhosis.

References / Литература

1. Ginès P., Krag A., Abraldes J.G., Solà E., Fabrellas N., Kamath P.S. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2021;398(10308):1359–76. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01374-X
2. Premkumar M., Anand A.C. Overview of complications in cirrhosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(4):1150–74. DOI: 10.1016/j.jceh.2022.04.021
3. Juneja P., Tripathi D.M., Kaur S. Revisiting the gut-liver axis: Gut lymphatic system in liver cirrhosis and portal hypertension. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2022;322(5):G473–9. DOI: 10.1152/ajpgi.00271.2021
4. Kumar R., Anand U., Priyadarshi R.N. Lymphatic dysfunction in advanced cirrhosis: Contextual perspective and clinical implications. *World J Hepatol*. 2021;13(3):300–14. DOI: 10.4254/wjh.v13.i3.300
5. Marasco G., Dajti E., Ravaoli F., Brocchi S., Rossini B., Alemanni L.V., et al. Clinical impact of sarcopenia assessment in patients with liver cirrhosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;15(4):377–88. DOI: 10.1080/17474124.2021.1848542
6. Dajti E., Renzulli M., Ravaoli F., Marasco G., Vara G., Brandi N., et al. The interplay between sarcopenia and portal hypertension predicts ascites and mortality in cirrhosis. *Dig Liver Dis*. 2023;55(5):637–43. DOI: 10.1016/j.dld.2022.11.011
7. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. М.: Наука, 2009. [Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. Bioimpedance analysis of human body composition. Moscow: Nauka Publ, 2009. (In Russ.)].
8. Arngim N., Simonsen L., Holst J.J., Bülow J. Reduced adipose tissue lymphatic drainage of macromolecules in obese subjects: A possible link between obesity and local tissue inflammation? *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(5):748–50. DOI: 10.1038/ijo.2012.98
9. Жариков Ю.О., Маслеников Р.В., Гаджихмедова А.Н., Алиева А.М., Николенко В.Н., Ивашкин В.Т. Взаимосвязь соматотипа и изменений жирового компонента у пациентов с циррозом печени. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2023;2(92):60–4. [Zharikov Yu.O., Maslennikov R.V., Gadziakhmedova A.N., Alieva A.M., Nikolenko V.N., Ivashkin V.T. The relationship of somatotype and changes in the fat component in patients with liver cirrhosis. *Pacific Medical Journal*. 2023;2(92):60–4. (In Russ.)]. DOI: 0.34215/1609-1175-2023-2-60-64
10. Maslennikov R., Ivashkin V., Alieva A., Poluektova E., Kudryavtseva A., Krasnov G., et al. Gut dysbiosis and body composition in cirrhosis. *World J Hepatol*. 2022;14(6):1210–25. DOI: 10.4254/wjh.v14.i6.1210
11. Ruiz-Margáin A., Macías-Rodríguez R.U., Ampuero J., Cubero F.J., Chi-Cervera L., Ríos-Torres S.L., et al. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(45):10064–70. DOI: 10.3748/wjg.v22.i45.10064
12. Lindqvist C., Majeed A., Wahlin S. Body composition assessed by dual-energy X-ray absorptiometry predicts early infectious complications after liver transplantation. *J Hum Nutr Diet*. 2017;30(3):284–91. DOI: 10.1111/jhn.12417
13. Zeng X., Shi Z.W., Yu J.J., Wang L.F., Luo Y.Y., Jin S.M., et al. Sarcopenia as a prognostic predictor of liver cirrhosis: A multicentre study in China. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1948–58. DOI: 10.1002/jcsm.12797

Information about the authors

Yury O. Zharikov* – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Human Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: dr_zharikov@mail.ru;
125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, build. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

Maria S. Zharkova – Cand. Sci. (Med.), Head of 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: zharkova_maria_s@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5939-1032>

Aida N. Gadziakhmedova – Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: ai.kidman@mail.ru;
119991, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>

Сведения об авторах

Жариков Юрий Олегович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: dr_zharikov@mail.ru;
125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9636-3807>

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

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

Гаджихмедова Аида Нурмагомедовна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: ai.kidman@mail.ru;
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2557-5647>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Aliya M. Aliyeva – Gastroenterologist at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: aliya1993@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7606-2246>

Vladimir N. Nikolenko – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Histology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Head of the Department of Normal and Topographical Anatomy, Lomonosov Moscow State University.

Contact information: vn.nikolenko@yandex.ru;
125009, Moscow, Mokhovaya str., 11, build. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

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

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

Алиева Алия Махмудовна – врач-гастроэнтеролог 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: aliya1993@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7606-2246>

Николенько Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова».

Контактная информация: vn.nikolenko@yandex.ru;
125009, г. Москва, ул. Моховая, 11, стр. 10.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9532-9957>

Ивашкин Владимир Трофимович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» 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: 25.09.2023 Accepted: 01.02.2024 Published: 30.06.2024
Поступила: 25.09.2023 Принята: 01.02.2024 Опубликовано: 30.06.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-62-77>
УДК 616.34-008.6-056.7:575.174.015.3



Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора: метаанализ

Е.А. Труш*, А.Е. Карчевская, Р.В. Масленников, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

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

Введение. Сочетание генетической предрасположенности с факторами окружающей среды и психоэмоциональным состоянием пациента играет ключевую роль в развитии синдрома раздраженного кишечника (СРК). Изучение ассоциации полиморфизмов генов с СРК может помочь в понимании доминирующих патофизиологических механизмов. На сегодня по данной теме опубликовано 11 метаанализов, однако среди них нет ни одного, который исчерпывающе обобщил бы данные о распространенности генетических полиморфизмов среди пациентов с СРК с преобладанием запора (СРК-З).

Цель: обобщение опубликованных данных о влиянии полиморфизмов генов на риск развития СРК-З.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в электронных базах PubMed и Scopus. На основе найденных исследований проводился метаанализ в соответствии с международными рекомендациями «Предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA). В анализ включались работы, в которых изучалась ассоциация генетических полиморфизмов у пациентов, страдающих СРК-З.

Результаты. Критериям включения соответствовали 34 исследования. Полученных данных оказалось достаточно для проведения метаанализа по полиморфизмам трех из перечисленных генов: *SLC6A4* (10 статей), *GNB3* (5 статей), *ADRA2A* (4 статьи). Не было выявлено статистически значимой ассоциации полиморфизма 5-НТТЛРР гена *SLC6A4* и полиморфизма С825Т (rs5443) гена *GNB3* как с СРК, так и с СРК-З. Была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма 1291С>G гена *ADRA2A* как с СРК, так и с СРК-З.

Выводы. По данным проведенного нами метаанализа выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма 1291С>G гена *ADRA2A* как с СРК, так и с СРК-З в смешанной популяции. Ни гомозиготный, ни гетерозиготный варианты полиморфизма 5-НТТЛРР гена *SLC6A4*, а также полиморфизма С825Т гена *GNB3* не были ассоциированы ни с СРК-З, ни с СРК в целом.

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, генные полиморфизмы, запор, синдром раздраженного кишечника, полиморфизм 5-НТТЛРР

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Труш Е.А., Карчевская А.Е., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора: метаанализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):62–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-62-77>

Single Nucleotide Polymorphisms, Associated with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome with Predominant Constipation: A Meta Analysis

Elizaveta A. Trush*, Anna E. Karchevskaya, Roman V. Maslennikov, Elena A. Poluektova, Oleg S. Shifrin, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Introduction. Genetic predisposition in combination with environmental factors and the patient's psychological and emotional state play a key role in the development of irritable bowel syndrome (IBS). Studies of association between genetic polymorphisms and IBS can help in understanding the key pathophysiological mechanisms. To date, 11 meta-analyses on this issue have been published, however, none of them comprehensively summarize the data on the prevalence of genetic polymorphisms in IBS with predominant constipation (IBS-C).

Aim: to summarize the published data on the impact of genetic polymorphisms on the risk of IBS-C.

Materials and methods. A literature search was performed in the PubMed and Scopus databases. Identified studies were used for a meta-analysis according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Publications investigating genetic polymorphisms in patients with IBS-C were included in this analysis.

Results. A total of 34 studies met the inclusion criteria. The collected data were sufficient to conduct a meta-analysis on polymorphisms of three of the listed genes: *SLC6A4* (10 articles), *GNB3* (5 articles), *ADRA2A* (4 articles). No significant association was found between the *SLC6A4* (5-HTTLPR) polymorphism, *GNB3* c.825C > T (rs5443) polymorphism and either IBS or IBS-C. It was found that *ADRA2A* 1291C>G polymorphism was significantly associated with both IBS and IBS-C.

Conclusions. Our meta-analysis revealed that *ADRA2A* 1291C>G polymorphism was significantly associated with both IBS and IBS-C in the mixed population. Neither homozygous nor heterozygous variants of the *SLC6A4* (5-HTTLPR) polymorphism and *GNB3* C825T polymorphism were associated with either IBS-C or IBS as a whole.

Keywords: genetic susceptibility, genetic polymorphisms, constipation, irritable bowel syndrome, 5-HTTLPR polymorphism

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

For citation: Trush E.A., Karchevskaya A.E., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Single Nucleotide Polymorphisms, Associated with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome with Predominant Constipation: A Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):62–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-62-77>

Введение

Синдром раздраженного кишечника (СРК) определяется как функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющееся рецидивирующей болью в животе, возникающей по меньшей мере один раз в неделю, которая характеризуется следующими признаками (двумя или более): связана с дефекацией, изменением частоты и формы (внешнего вида) стула. В соответствии с Римскими критериями IV выделяют четыре подтипа СРК: с преобладанием диареи (СРК-Д), с преобладанием запоров (СРК-З), смешанный (СРК-М) и неклассифицируемый (СРК-Н) варианты [1].

Данное заболевание не сопровождается повышением уровня смертности, но приводит к значительному снижению качества жизни [2].

Современные методы лечения сосредоточены на купировании симптомов и имеют ограниченную эффективность. Патогенетическое и этиотропное лечение не разработано ввиду неполной ясности отдельных звеньев патогенеза и этиологии [3]. Предполагается, что ключевую роль в развитии заболевания имеет сочетание генетической предрасположенности с факторами окружающей среды и психоэмоциональным состоянием пациента [4]. Среди факторов окружающей среды можно отметить особенности рациона, а именно «западный» рацион, в котором преобладают рафинированные углеводы, высококалорийная пища; социальные факторы (любая перемена в социальном окружении, которая оказывает влияние на поведение, самочувствие и состояние здоровья индивида); прием антибиотиков и другие [4].

Под влиянием описанных выше факторов инициируются патофизиологические механизмы, такие как изменение состава кишечной микробиоты, нарушение проницаемости слизисто-эпителиального

барьера ЖКТ, воспаление слизистой оболочки низкой степени активности, нарушение двусторонней передачи нейроморальных сигналов по оси «микробиота — кишечник — головной мозг» и висцеральная гиперчувствительность, изменение моторики [1].

Генетический полиморфизм, или точечный одонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP), — это мутация, в результате которой происходит замена одного нуклеотида на другой. Изучение полиморфизмов генов может помочь в понимании доминирующих патофизиологических механизмов, инициированных воздействием на организм неблагоприятных факторов окружающей среды. В настоящее время наибольшее количество данных получено относительно ассоциации СРК с полиморфизмами генов, кодирующих нейротрансмиттеры и рецепторы к ним — гены транспортера серотонина (*SLC6A4*), ген катехол-0-метилтрансферазы (*COMT*), гуанин нуклеотидсвязывающего белка бета-3 (*GNB3*), альфа-2A-адренергического рецептора (*ADRA2A*), альфа-2C-адренергического рецептора (*ADRA2C*), альфа-2D-адренергического рецептора (*ADRA2D*); а также кодирующие белки, ответственные за регуляцию воспаления, — гены фактора некроза опухоли альфа (*TNF*), интерлейкина-10 (*IL10*), интерлейкина-6 (*IL6*), интерлейкина-23R (*IL23R*), трансформирующего фактора роста бета-1 (*TGFB1*), белка 15-го семейства фактора некроза опухоли (*TNFSF15*), а именно цитокина 1A, подобного фактору некроза опухоли (*TL1A*) [5].

С 2007 по 2019 г. опубликовано 11 метаанализов. Из них метаанализ S. Zhu et al. (2019) является самым объемным, собранным из 28 исследований. В нем суммируются данные о полиморфизмах каждого из 8 наиболее изученных на сегодняшний день генов [5]. Было подтверждено, что полиморфизмы

rs4263839 и rs6478108 гена *TNFSF15* ассоциированы с повышенным риском развития СРК, тогда как полиморфизм rs1800896 гена *IL10* ассоциирован со сниженным риском развития данного заболевания в общей популяции. Полиморфизмы остальных шести генов (*SLC6A4*, *COMT*, *IL6*, *IL23R*, *GNB3*, *TNF*) не показали значимой ассоциации с риском развития СРК [5]. Еще два метаанализа включали анализ данных о генах, кодирующих провоспалительные и противовоспалительные цитокины. В метаанализе В. Czogalla et al. (2015) также отмечалась ассоциация полиморфизма rs4263839 гена *TNFSF15* с риском развития как СРК, так и СРК-З в популяциях США и Великобритании [6]. В метаанализе М. Bashashati et al. (2012), в который были включены работы, посвященные исследованию ассоциации СРК с полиморфизмом генов *IL10*, *TGFB1*, *TNF*, указывается на роль полиморфизма rs1800870 (-1082A/G) гена *IL10* в развитии СРК в общей популяции, и полиморфизма 308G/A гена *TNF* в развитии заболевания СРК в азиатской популяции [7].

Кроме того, ряд метаанализов посвящен исследованию полиморфизмов отдельных генов. Например, пять работ посвящены ассоциации риска развития СРК с полиморфизмами 5-HTTLPR и VNTR гена транспортера серотонина (*SLC6A4*) [8–12]. Приведенные данные оказались противоречивыми. М. Bashashati et al. (2017) не выявили повышения риска развития СРК у пациентов с полиморфизмом rs1800795 (-G174C) гена *IL6*, а в работе Z.G. Pan et al. (2014) не было выявлено сопряжения с полиморфизмом C825T гена *GNB3* [13, 14]. Метаанализ S.Y. Qin et al. (2013) продемонстрировал ассоциацию полиморфизма rs1800870 (-1082A/G) гена *IL10* с повышенным риском развития СРК в европейской популяции, чего не наблюдалось в азиатской [15].

Однако, несмотря на значительное количество метаанализов, до настоящего времени не было опубликовано ни одного, который исчерпывающе обобщил бы данные о распространенности генетических полиморфизмов среди пациентов с СРК-З.

Целью данного метаанализа является критическая оценка опубликованных данных о влиянии полиморфизмов перечисленных выше генов на риск развития СРК-З.

Материалы и методы

Поиск литературы, посвященной СРК и генетическим полиморфизмам, проводился в электронных базах PubMed и Scopus по следующим алгоритмам поиска: «irritable bowel genetics» и «irritable» AND bowel AND syndrome AND genetics» соответственно. Поиск исследований состоялся 29 декабря 2022 г. и охватил промежуток времени от 1978 по 2023 г. включительно. Всего было найдено 1634 литературных источника в базе данных Pubmed и 829 — в базе данных Scopus.

На основе найденных исследований был осуществлен метаанализ в соответствии с международными рекомендациями «Предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA).

В анализ включались исследования, в которых изучалась ассоциация генетических полиморфизмов у пациентов с СРК-З.

Критерии включения исследований в метаанализ были следующими: 1) исследование в группе людей; 2) наличие отдельной группы пациентов с СРК-З; 3) наличие информации о клинических диагнозах экспериментальных групп; 4) наличие информации о полиморфизмах генов, связанных с СРК-З; 5) доступ к полному тексту статьи.

Исследования исключались в том случае, если: 1) не было выделения отдельной группы пациентов с СРК-З; 2) найденный литературный источник не являлся оригинальной экспериментальной статьей (т.е. тезисы докладов, обзоры, комментарии и прочее).

Включение исследований в метаанализ выполнялось двумя независимыми исследователями. Разногласия разрешались путем совместного обсуждения и тщательного анализа полного текста статьи или при помощи третьего рецензента.

В метаанализ включались исследования независимо от даты проведения и языка оригинала. На первом этапе отбора исследований анализировались заголовки и аннотация, и, при соответствии критериям отбора, проводился анализ полнотекстовых статей, в ходе которого использовались следующие данные: 1) имя первого автора; 2) год публикации; 3) страна и этническая принадлежность участников; 4) количество участников группы контроля и экспериментальной группы; 5) состав экспериментальной группы; 6) анализ SNP определенного гена и его распределение по группам; 7) выводы о взаимосвязи SNP с СРК.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью специального программного обеспечения CMA (Comprehensive Meta Analysis) [16]. Для анализа использовалась модель случайных эффектов [17]. Относительные риски развития СРК и, в частности, СРК-З оценивались с помощью расчета отношения шансов (ОШ) с 95%-ным доверительным интервалом (95% ДИ). Неоднородность исследований оценивалась с помощью расчета Q-критерия Кохрена. Гетерогенность наблюдаемого эффекта оценивалась с помощью расчета значения I^2 , дисперсия размера эффекта оценивалась с помощью расчета значения тау-квадрата и тау.

Результаты

В процессе отбора двумя авторами в систематический обзор было включено 34 исследования, из них 14 — в количественный анализ и 20 — в качественный анализ (рис. 1). Все включенные

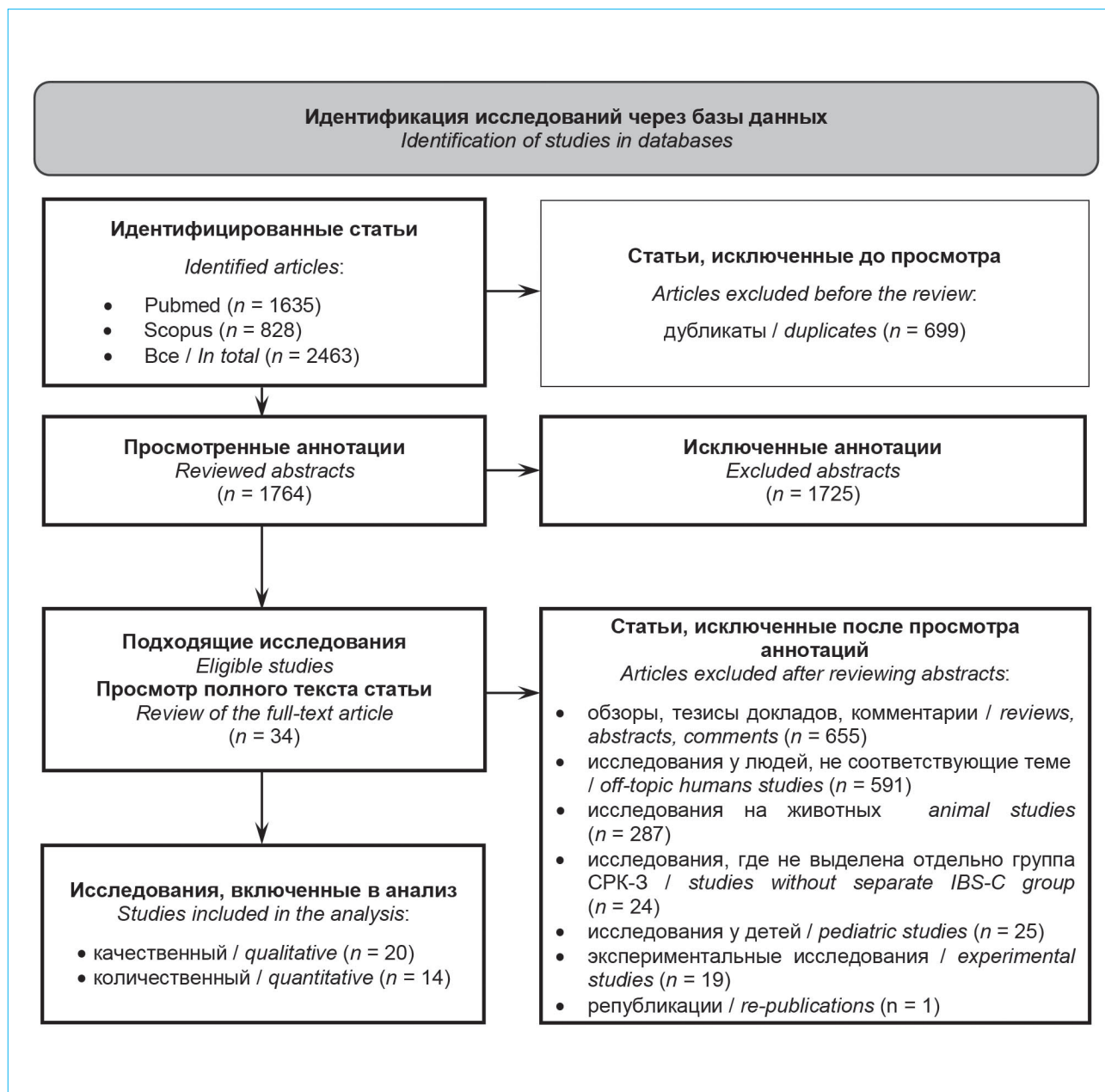


Рисунок 1. Блок-схема исследования

Figure 1. Study flowchart

источники литературы содержали данные об ассоциации 25 полиморфизмов 23 генов с СРК-3 (табл.). При просмотре списков литературы опубликованных ранее метаанализов вручную не было найдено статей, соответствующих условиям поиска. В большинстве исследований ДНК извлекалась из клеток крови, в 4 исследованиях — непосредственно из лейкоцитов, в 3 работах — из биоптатов слизистой оболочки прямой кишки, в 2 исследованиях — из слюны и в 1 исследовании — из эпителия внутренней поверхности щеки. Во всех включенных исследованиях полиморфизмы генов определялись методом ПЦР.

Больше всего данных было посвящено полиморфизмам гена *SLC6A4* (*SERT*) — 10 статей; гена

GNB3 — 5 статей; *ADRA2A*, *IL10*, *TNF* — 4 статьи; также гена *CNR1* — 3 статьи; 2 статьи посвящены полиморфизмам генов *ADRA2C*, *TNFSF15*, *TPH1*; и по 1 статье — полиморфизмам генов *LCT* (*LPH*), *CASR*, *TGR5*, *FAAH*, *TPH2*, *5-HT2A*, *CRHR1*, *TRPV1*, *NXP1*, *CDC42*, *COMT*, *CRHR2*, *MCM6*.

Таким образом, полученных данных оказалось достаточно для проведения метаанализа по полиморфизмам трех из перечисленных генов — *SLC6A4*, *GNB3* и *ADRA2A*. Другие полиморфизмы и их связь с СРК и СРК-3 не анализировались в данном метаанализе ввиду малого количества исследований по каждому из них.

Таблица. Статьи, включенные в анализ
Table. Articles included in the analysis

Статья <i>Article</i>	Год <i>Year</i>	Страна <i>Country</i>	СРК <i>IBS</i>	СРК-3 <i>IBS-C</i>	КГ <i>CG</i>	Транспортер серотонина <i>Serotonin transporter</i>	Рецепторы к нейромедиаторам <i>Receptors for neu- rotransmitters</i>	Цитокины <i>Cytokines</i>	Прочие <i>Others</i>
Kim et al. [18]	2004	США <i>USA</i>	256	90	120	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	<i>ADRA2A</i> (1291C>G) <i>ADRA2C</i> (Del 322–325)	–	–
van der Veek et al. [19]	2005	Нидерланды <i>Netherlands</i>	111	24	162	–	–	<i>TNF</i> (G-308A) <i>IL10</i> (G-1082A)	–
Andresen et al. [20]	2006	США <i>USA</i>	233	82	152	–	–	–	<i>GNB3</i> (C825T)
Park et al. [21]	2006	Южная Корея <i>South Korea</i>	190	54	437	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	–	–	–
Li et al. [22]	2007	Китай <i>China</i>	87	44	96	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR; VNTR)	–	–	–
Saito et al. [23]	2007	США <i>USA</i>	50	5	53	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	–	–	<i>GNB3</i> (C825T)
Camilleri et al. [24]	2008	США <i>USA</i>	122	49	39	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	<i>ADRA2A</i> (1291C>G) <i>ADRA2C</i> (Del 322–325)	–	<i>GNB3</i> (C825T)
Truedsson et al. [25]	2009	Швеция <i>Sweden</i>	131	35	299	–	–	–	<i>OXT</i> (rs61333010) <i>OXTR</i> (rs3806675; rs1465386; rs1042778; rs968389)
Sikander et al. [26]	2009	Индия <i>India</i>	151	44	100	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	–	–	–
Niesler et al. [27]	2010	Германия <i>Germany</i>	196	99	92	<i>SLC6A4</i> (5HTTLPR; VNTR)	–	–	–
Markoutsaki et al. [28]	2010	Греция <i>Greece</i>	124	43	238	–	<i>5-HT2A</i> (–1438 (G/A); 102 (C/T))	–	–
Sikander et al. [29]	2010	Индия <i>India</i>	151	44	100	–	<i>ADRA2A</i> (1291C>G)	–	–

**Продолжение таблицы.
Table continuation.**

Lee et al. [30]	2010	Корея <i>Korea</i>	94	12	88	—	—	—	<i>IL10</i> (1082G/A) <i>TNF</i> (308 G/A)	<i>GNB3</i> (C825T)
Camilleri et al. [31]	2011	США <i>USA</i>	414	157	230	—	—	—	—	<i>TGR5</i> (rs11554825)
Jun et al. [32]	2011	США <i>USA</i>	199	41	79	—	—	—	—	<i>TRPH1</i> (rs4537731; rs684302; rs211105; rs1800532) <i>TRPH2</i> (rs4570625)
Park et al. [33]	2011	Корея <i>Korea</i>	162	42	423	—	—	<i>CNR1</i> (AAT)n	—	—
Zucchelli et al. [34]	2011	США Швеция <i>USA</i> <i>Sweden</i>	861	261	1131	—	—	—	<i>TNFSF15</i> (rs4263839; rs6478109)	—
Kumar et al. [35]	2012	Индия <i>India</i>	150	52	252	—	—	—	—	<i>LCT</i> (C/T-13910; G/A-22018)
Kumar et al. [36]	2012	Индия <i>India</i>	150	52	252	—	<i>SLC6A4</i> (5HTTLPR)	—	—	—
Sato et al. [37]	2012	Япония <i>Japan</i>	103	32	142	—	—	—	—	<i>CRHR1</i> (rs7209436; rs242924; rs110402)
Song et al. [38]	2012	Корея <i>Korea</i>	103	20	80	—	—	—	—	<i>TRPV1</i> (rs222749; rs9894618; rs222747)
Swan et al. [39]	2013	Велико- британия <i>Great Britain</i>	332	122	179	—	—	—	<i>TNFSF15</i> (rs6478108; rs6478109; rs7848647; rs1407308; rs10982412) <i>TNF</i> (rs1800629) <i>IL10</i> (rs1800896; rs1800872; rs1143634) <i>IL1B</i> (rs1143627)	<i>CCL11</i> (rs17809012; rs4795896; rs3744508) <i>CCL13</i> (rs81036; rs408121; rs1431991) <i>NR1D1</i> (rs12939700; rs3744805; rs2071427)

Окончание таблицы.
End of the table.

Kantar et al. [40]	2013	Турция <i>Turkey</i>	100	70	100	–	ADRA2A (1291C>G)	–	–
Schmulson et al. [41]	2013	Мексика <i>Mexico</i>	45	13	92	–	–	<i>IL10</i> (-1082G/A) <i>TNF</i> (-308G/A)	–
Camilleri et al. [42]	2013	США <i>USA</i>	455	154	228	–	<i>CNR1</i> (rs806378; (AAT)n)	–	–
Colucci et al. [43]	2013	Италия <i>Italy</i>	204	106	200	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR)	–	–	–
Farjadian et al. [44]	2013	Иран <i>Iran</i>	50	15	100	<i>SLC6A4</i> (5-HTTLPR; VNTR)	–	–	–
Grasberger et al. [45]	2013	США <i>USA</i>	422	75	495	–	–	–	<i>TRP1</i> (rs7130929)
Wouters et al. [46]	2013	Велико- британия США Канада <i>Great Britain</i> <i>USA</i> <i>Canada</i>	1432	443	1526	–	–	–	<i>NXPH1</i> (rs2349775) <i>CDC42</i> (rs17837965)
Wang et al. [47]	2014	Китай <i>China</i>	66	7	115	–	–	–	<i>COMT</i> (rs4680) <i>GNB3</i> (C825T)
Jiang et al. [48]	2014	Китай <i>China</i>	292	99	298	–	<i>CNR1</i> (> 10/> 10)	–	<i>FAAH</i> (rs324420)
Romero et al. [49]	2015	Германия <i>Germany</i>	951	417	794	–	–	–	<i>CASR</i> (rs1801725)
Komuro et al. [50]	2016	Япония <i>Japan</i>	142	41	142	–	–	–	<i>CRHR2</i> (rs4722999; rs3779250; rs2240403; rs2267710; rs2190242; rs2284217; rs2284220)
Almazar et al. [51]	2019	США <i>USA</i>	538	58	317	–	–	–	<i>MCM6</i> (13910 C/T)

Примечание: СРК – синдром раздраженного кишечника, СРК-3 – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров, КГ – контрольная группа.

Note: IBS – irritable bowel syndrome, IBS-C – irritable bowel syndrome with a predominance of constipation, CG – control group.

Полиморфизм 5-HTTLPR гена SLC6A4, приводящий к снижению экспрессии переносчика серотонина (SERT) на пресинаптической мембране, как фактор риска развития СРК-3

В 10 исследований были включены 1456 пациентов с СРК, из них 558 пациентов с СРК-3, и 1489 здоровых добровольцев, включенных в группы контроля. Не было выявлено статистически значимой ассоциации изучаемого полиморфизма ни с СРК (ls/ss vs. ll; ОШ = 0,973; 95% ДИ: 0,734–1,289; $p = 0,846$) (рис. 2А), ни с СРК-3 (ls/ss vs. ll; ОШ = 0,814; 95% ДИ: 0,612–1,081; $p = 0,155$) (рис. 2В).

Более подробный анализ ассоциации СРК и, в частности, СРК-3 с гомозиготной и гетерозиготной мутациями изучаемого полиморфизма был проведен в 9 исследованиях. Поскольку в исследовании М. Samilleri et al. (2008) не были представлены данные распространенности отдельно гомозиготных и гетерозиготных мутаций, оно было исключено из дальнейшего анализа. Всего в анализ включены 1334 пациента с СРК, из них 509 пациентов с СРК-3, и 1450 человек группы контроля. Таким образом, наличие гомозиготной мутации не было ассоциировано с риском развития как СРК (ss vs. ll/l; ОШ = 1,115; 95% ДИ: 0,812–1,533; $p = 0,501$) (рис. 2С), так и СРК-3 (ss vs. ll/l; ОШ = 0,923; 95% ДИ: 0,648–1,315; $p = 0,657$) (рис. 2D). Наличие гетерозиготной мутации также не было ассоциировано ни с СРК (ls vs. ll/l; ОШ = 0,840; 95% ДИ: 0,684–1,032; $p = 0,096$) (рис. 2Е), ни с СРК-3 (ls vs. ll/l; ОШ = 0,922; 95% ДИ: 0,427–1,993; $p = 0,597$) (рис. 2F). Наличие гомозиготного варианта ll также не было ассоциировано ни с СРК (ll vs. ss/l; ОШ = 1,141; 95% ДИ: 0,785–1,659; $p = 0,489$) (рис. 2G), ни с СРК-3 (ll vs. ss/l; ОШ = 1,320; 95% ДИ: 0,897–1,943; $p = 0,159$) (рис. 2H).

Полиморфизм C825T (rs5443) гена GNB3, приводящий к увеличению экспрессии бета-полипептида 3 G-белка и усилению передачи нервных импульсов от связанных с G-белком рецепторов (адренергических, серотониновых, каннабиноидных), как фактор риска развития СРК-3

В 5 исследованиях были включены 537 пациентов с СРК, из них 155 пациентов с СРК-3, и 447 человек группы контроля. Не было выявлено статистически значимой ассоциации изучаемого полиморфизма как с СРК (TT/TC vs. CC; ОШ = 1,102; 95% ДИ: 0,832–1,460; $p = 0,498$) (рис. 3А), так и с СРК-3 (TT/TC vs. CC; ОШ = 0,955; 95% ДИ: 0,623–1,463; $p = 0,833$) (рис. 3В).

В дальнейший анализ включались 415 пациентов с СРК, из них 106 пациентов с СРК-3, и 408 здоровых добровольцев из 4 исследований. Наличие гомозиготной мутации не было ассоциировано с риском развития как СРК (TT vs.

CC/TC; ОШ = 1,468; 95% ДИ: 0,831–2,594; $p = 0,186$) (рис. 3С), так и СРК-3 (TT vs. CC/TC; ОШ = 1,894; 95% ДИ: 0,943–3,805; $p = 0,073$) (рис. 3D). Также наличие гетерозиготной мутации не было ассоциировано ни с СРК (TC vs. CC/TT; ОШ = 0,923; 95% ДИ: 0,688–1,238; $p = 0,593$) (рис. 3Е), ни с СРК-3 (TC vs. CC/TT; ОШ = 0,855; 95% ДИ: 0,533–1,370; $p = 0,514$) (рис. 3F).

Полиморфизм 1291C>G гена ADRA2A, приводящий к усилению экспрессии альфа-адренорецептора 2A, как фактор риска развития СРК-3

В 4 исследования было включено 629 пациентов с СРК, из них 253 пациента с СРК-3, и 359 здоровых добровольцев. Была выявлена статистически значимая ассоциация изучаемого полиморфизма как с СРК (GC/GG vs. CC; ОШ = 1,361; 95% ДИ: 1,036–1,789; $p = 0,027$), так и с СРК-3 (GC/GG vs. CC; ОШ = 1,510; 95% ДИ: 1,080–2,110; $p = 0,016$). В дальнейший анализ были включены 507 пациентов с СРК, из них 204 пациента с СРК-3, и 320 здоровых добровольцев из 3 исследований. Наличие гомозиготной мутации не было ассоциировано с риском развития как СРК (GG vs. GC/CC; ОШ = 1,025; 95% ДИ: 0,508–2,066; $p = 0,945$), так и СРК-3 (GG vs. GC/CC; ОШ = 1,298; 95% ДИ: 0,527–3,197; $p = 0,571$) (рис. 4С, 4D). Аналогично наличие гетерозиготной мутации не было ассоциировано ни с СРК (GC vs. GG/CC; ОШ = 1,266; 95% ДИ: 0,877–1,827; $p = 0,209$), ни с СРК-3 (GC vs. GG/CC; ОШ = 1,296; 95% ДИ: 0,907–1,853; $p = 0,155$) (рис. 4Е, 4F).

Обсуждение

В настоящее время накоплено большое количество данных различных исследований, формирующих и расширяющих наше представление о патогенезе СРК. Учитывая вовлеченность большого количества известных на сегодня патогенетических механизмов, затрагивающих нервную, эндокринную, иммунную системы, микробиоту кишечника, гипотеза о гетерогенности СРК остается неизбежной. Допустимо предположение о том, что СРК является группой сходных по клинической картине, но различных по патогенезу заболеваний [19]. В пользу данной гипотезы говорит разделение СРК на варианты на основании клинической картины (СРК-Д, СРК-3, СРК-М). Изучение генетических полиморфизмов при каждом из известных вариантов СРК может помочь выявить основополагающие патогенетические механизмы, реализующиеся при воздействии определенных факторов окружающей среды [7].

В проведенном нами метаанализе фокус внимания сконцентрирован на СРК-3.

Больше всего исследований посвящено рецепторам к нейромедиаторам и белкам, участвующим

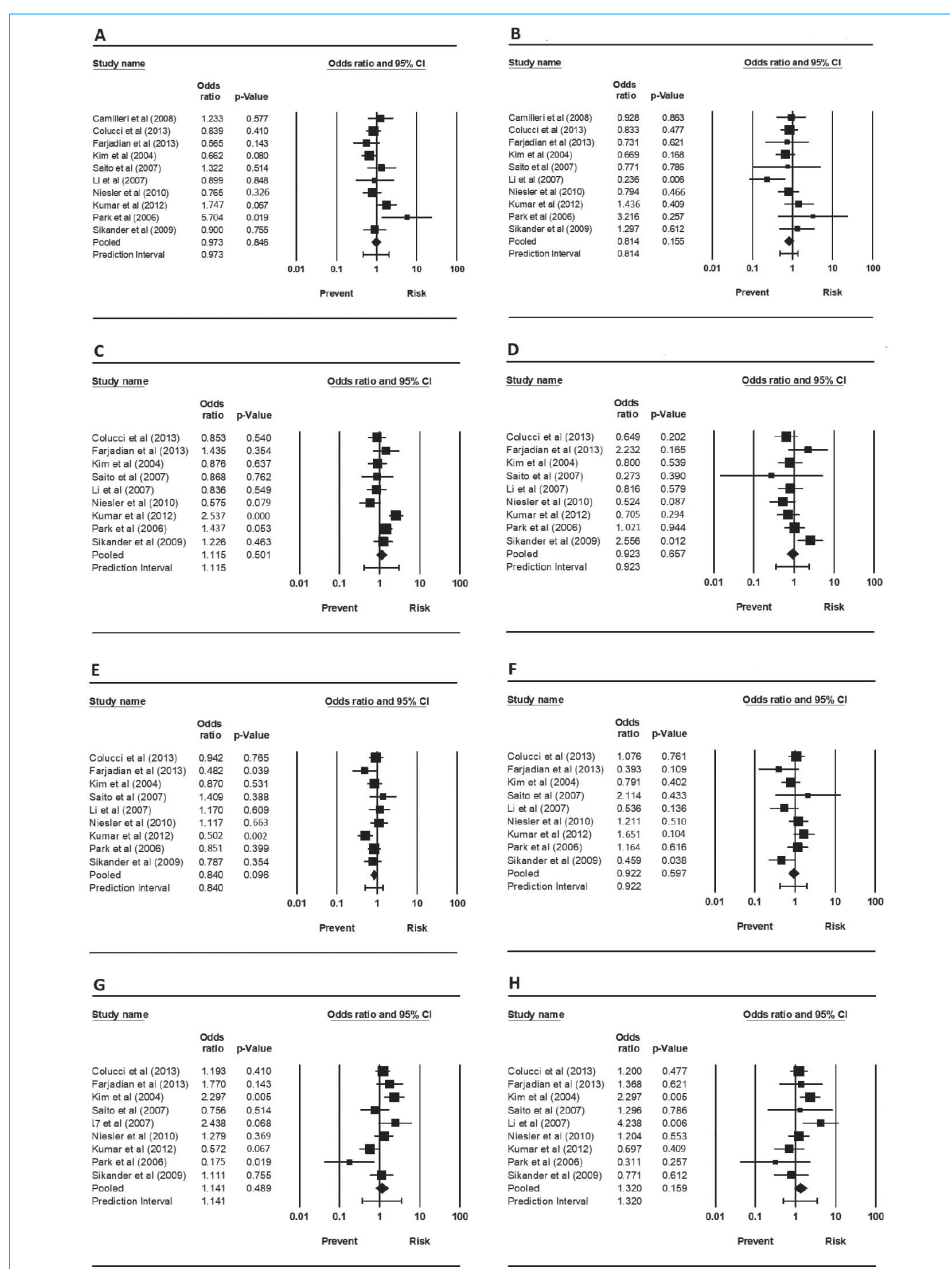


Рисунок 2. Риск развития СРК и СРК-3 у пациентов с полиморфизмом 5-HTTLPR гена *SLC6A4*; лесовидные графики демонстрируют ассоциацию риска развития: А – СРК с полиморфизмом 5-HTTLPR без разделения на варианты (ls/ss) ($I^2 = 13,38\%$); В – СРК-3 с полиморфизмом 5-HTTLPR без разделения на варианты (ls/ss) ($I^2 = 4,63\%$); С – СРК с гомозиготным вариантом (ss) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 0\%$); D – СРК-3 с гомозиготным вариантом (ss) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 4,63\%$); E – СРК с гетерозиготным вариантом (ls) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 5,02\%$); F – СРК-3 с гетерозиготным вариантом (ls) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 0\%$); G – СРК с гомозиготным вариантом (ll) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 24,1\%$); H – СРК-3 с гомозиготным вариантом (ll) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 4,35\%$); во всех графиках гетерогенность не превышает 25 %

Figure 2. Risk of developing IBS and IBS-C in patients with the 5-HTTLPR polymorphism of the *SLC6A4* gene; forest plots demonstrate the association of the risk of developing: A – IBS with 5-HTTLPR polymorphism without division into variants (ls/ss) ($I^2 = 13.38\%$); B – IBS-C with 5-HTTLPR polymorphism without division into variants (ls/ss) ($I^2 = 4.63\%$); C – IBS with a homozygous variant (ss) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 0\%$); D – IBS-C with a homozygous variant (ss) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 4.63\%$); E – IBS with a heterozygous variant (ls) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 5.02\%$); F – IBS-C with a heterozygous variant (ls) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 0\%$); G – IBS with homozygous variant (ll) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 24.1\%$); H – IBS-C with homozygous variant (ll) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 4.35\%$); in all graphs, heterogeneity does not exceed 25 %

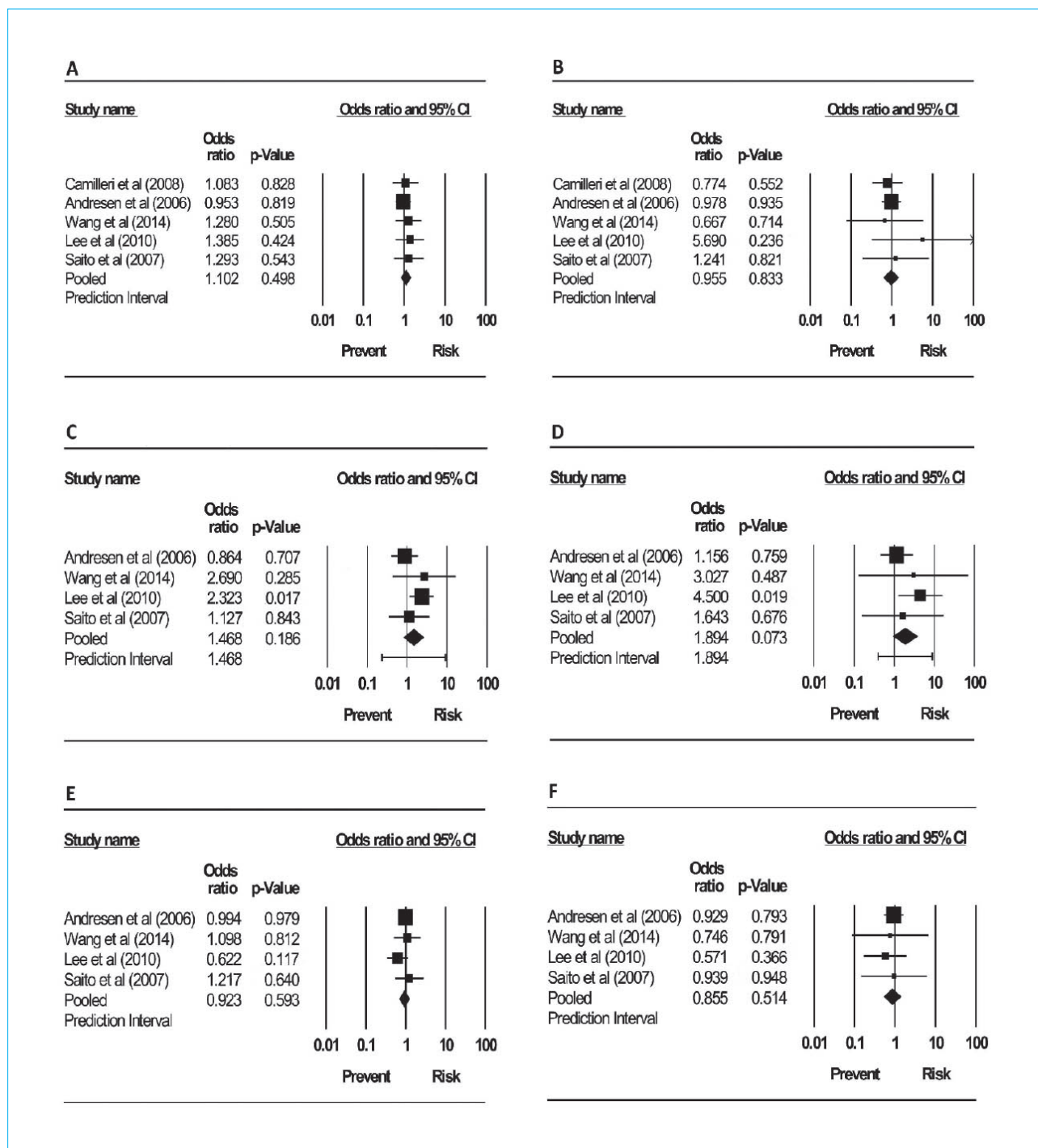


Рисунок 3. Риск развития СРК и СРК-3 у пациентов с полиморфизмом С825Т гена *GNB3*; лесовидные графики демонстрируют ассоциацию полиморфизма С825Т гена *GNB3* и риска развития: А – СРК без разделения на варианты полиморфизма (ТТ/ТС; $I^2 = 0\%$); В – СРК-3 без разделения на варианты полиморфизма (ТТ/ТС; $I^2 = 0\%$); С – СРК с гомозиготным вариантом (ТТ; $I^2 = 0\%$); D – СРК-3 с гомозиготным вариантом (ТТ; $I^2 = 0\%$); E – СРК с гетерозиготным вариантом (ТС; $I^2 = 0\%$); F – СРК-3 с гетерозиготным вариантом (ТС; $I^2 = 0\%$); во всех графиках гетерогенность не превышает 25 %

Figure 3. Risk of developing IBS and IBS-C in patients with the C825T polymorphism of the *GNB3* gene; forest plots demonstrate the association of the C825T polymorphism of the *GNB3* gene and the risk of developing: A – IBS without division into polymorphism variants (TT/TC; $I^2 = 0\%$); B – IBS-C without division into polymorphism variants (TT/TC; $I^2 = 0\%$); C – IBS with homozygous variant (TT; $I^2 = 0\%$); D – IBS-C with homozygous variant (TT; $I^2 = 0\%$); E – IBS with heterozygous variant (TC; $I^2 = 0\%$); F – IBS-C with heterozygous variant (TC; $I^2 = 0\%$); in all graphs, heterogeneity does not exceed 25 %

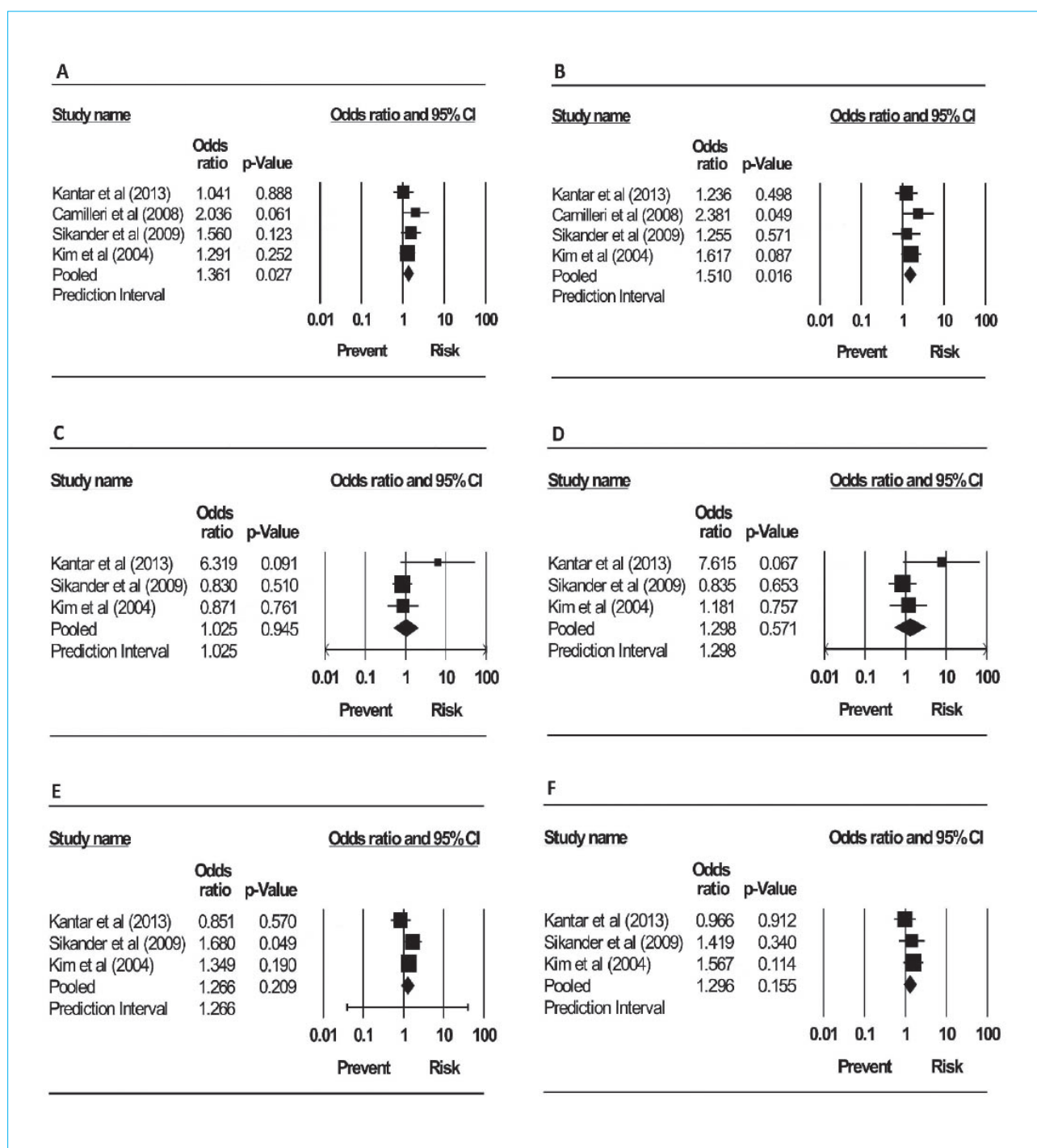


Рисунок 4. Риск развития СРК и СРК-3 у пациентов с полиморфизмом 1291C>G гена *ADRA2A*; лесовидные графики демонстрируют ассоциацию полиморфизма 1291C>G гена *ADRA2A* и риска развития: А – СРК без разделения на варианты полиморфизма (GG/GC; $I^2 = 0\%$); В – СРК-3 без разделения на варианты полиморфизма (GG/GC; $I^2 = 0\%$); С – СРК с гомозиготным вариантом (GG; $I^2 = 26,79\%$); D – СРК-3 с гомозиготным вариантом (GG; $I^2 = 21,50\%$); E – СРК с гетерозиготным вариантом (GC; $I^2 = 0\%$); F – СРК-3 с гетерозиготным вариантом (GC; $I^2 = 0\%$); во всех графиках гетерогенность не превышает 25 %

Figure 4. Risk of developing IBS and IBS-C in patients with the 1291C>G polymorphism of the *ADRA2A* gene; forest plots demonstrate the association of the 1291C>G polymorphism of the *ADRA2A* gene and the risk of developing: A – IBS without division into polymorphism variants (GG/GC; $I^2 = 0\%$); B – IBS-C without division into polymorphism variants (GG/GC; $I^2 = 0\%$); C – IBS with homozygous variant (GG; $I^2 = 26.79\%$); D – IBS-C with homozygous variant (GG; $I^2 = 21.50\%$); E – IBS with heterozygous variant (GC; $I^2 = 0\%$); F – IBS-C with heterozygous variant (GC; $I^2 = 0\%$); in all graphs, heterogeneity does not exceed 25 %

в синтезе и метаболизме нейромедиаторов, а также белкам, осуществляющим передачу нервного импульса. Предполагается, что нарушение названных процессов может играть ключевую роль в нарушении моторики толстой кишки и формировании гиперчувствительности.

Множество работ посвящено ассоциации СРК и полиморфизма гена *SLC6A4*. Замена «длинного» аллеля «l» на «короткий» аллель «s» в локусе 5-HTTLPR гена *SLC6A4* приводит к снижению экспрессии переносчика серотонина (*SERT*). Таким образом, генотип s/s может быть причиной снижения обратного захвата серотонина, увеличению его концентрации на поверхности эпителия толстой кишки и, как следствие, ускорению моторики и секреции толстой кишки, приводящему к диарее.

Генотип l/l ассоциирован с более интенсивным обратным захватом серотонина, что может приводить к запорам вследствие замедления секреции и моторики [24, 36]. В исследовании H.J. Kim et al. (2004) пациентов из США и Y. Li et al. (2007) пациентов из Китая отмечалась статистически значимая ассоциация генотипа l/l с СРК-3. В исследовании H.J. Kim et al. наблюдалась также статистически значимая ассоциация данного генотипа с СРК, в то время как в исследовании Y. Li et al. такой ассоциации выявлено не было [18, 22]. В исследовании A. Sikander et al. (2009), напротив, генотип s/s был ассоциирован с СРК-3 при отсутствии достоверной ассоциации с СРК [26]. В ходе проведенного нами метаанализа 10 исследований не было найдено значимой ассоциации как СРК-3, так и СРК ни с одним вариантом генотипа 5-HTTLPR.

Полученные нами данные согласуются с метаанализами S. Zhu et al. (2019), Z.F. Zhang et al. (2014), а также L.A. Van Kerkhoven et al. (2007) [5, 10, 12]. Тем не менее, в метаанализах Z. Jia et al. (2019) и Z.F. Zhang et al. (2014) была выявлена ассоциация генотипа l/l с СРК-3 в популяциях Восточной Азии и Китая соответственно [8, 10]. Возможно, данная ассоциация не была подтверждена в метаанализе S. Zhu et al. (2019) по причине того, что авторы не провели анализ по подгруппам СРК, и в нашем метаанализе — по причине отсутствия анализа по этнической принадлежности популяции. В метаанализе M.Y. Areeshi et al. (2013) оценивалась ассоциация полиморфизма со сниженным риском СРК и были получены данные о статистически значимой ассоциации генотипа l/s со сниженным риском развития данного заболевания [11].

Серотониновые рецепторы также участвуют в регуляции моторики и формировании висцеральной чувствительности. В ЖКТ представлены серотониновые рецепторы 6 классов из 13 обнаруженных (*5-HT_{2A}*, *5-HT_{2B}*, *5-HT_{2C}*, *5-HT₃*, *5-HT₄* и *5-HT₇*). В исследовании T. Markoutsaki et al. (2010) выявлено, что генотип AA или аллель A полиморфизма -1438 (G/A) гена *5-HT_{2A}* чаще

наблюдается у пациентов с СРК, чем у здоровых лиц, однако значимой ассоциации среди подгрупп, в том числе с СРК-3, найдено не было [28].

Альфа-адренорецепторы (*ADRA*) относятся к рецепторам, связанным с G-белком, и включают в себя три подтипа (2A, 2B, 2C) [24]. *ADRA_{2A}* рецепторы распространены наиболее широко и располагаются на пресинаптической мембране, регулируя высвобождение норадреналина по механизму отрицательной обратной связи [29]. Полиморфизм 1291C>G характеризуется заменой, полной или частичной, аллеля C на G. Этот полиморфизм приводит к усилению функции рецептора, активируемого агонистом (норадреналином). *ADRA_{2A}* являются рецепторами афферентных висцеральных нейронов, следовательно, изменение их функции может изменять передачу импульсов от рецепторов ЖКТ, в том числе от рецепторов толстой кишки, в головной мозг [18]. В исследовании M. Camilleri et al. (2008) была выявлена статистически значимая ассоциация изучаемого полиморфизма с СРК-3, но не СРК, в американской популяции [24]. В исследовании A. Sikander et al. (2009) [29] определена статистически значимая ассоциация с СРК в американской популяции, но не с СРК-3 в индийской популяции. В проведенном нами метаанализе была выявлена статистически значимая ассоциация изучаемого полиморфизма (сумма генотипов GG и GC) как с СРК, так и с СРК-3. Вместе с тем отдельный анализ по каждому генотипу не выявил значимой ассоциации ни GG ни GC у пациентов с СРК или СРК-3. Не исключено, что это связано с меньшим количеством исследований, включенных в дальнейший анализ (3 из 4). Исследование M. Camilleri et al. (2008) не было включено нами в дальнейший анализ из-за отсутствия данных об ассоциации генотипов GG и GC с СРК и СРК-3 по отдельности [24]. Ранее метаанализов исследований данного полиморфизма не проводилось.

Каннабиноидные рецепторы 1-го и 2-го типов (*CNR1*, *CNR2*) также располагаются в слизистой оболочке толстой кишки и желудка, их активация способствует замедлению моторики кишки и эвакуации из желудка, также приводятся данные об их участии в регуляции висцеральной чувствительности. По данным отдельных исследований, проведенных в Китае, Корее и США, выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма (*AAT*)*n* гена *CNR1* с СРК, при этом значимых различий в частоте обнаружения данного полиморфизма в разных подгруппах обнаружено не было [33, 42, 48]. Метаанализы по данному полиморфизму не проводились ввиду малого количества исследований.

Некоторые рецепторы нейротрансмиттеров (серотониновые, каннабиноидные и адренергические), участвующие в регуляции моторики ЖКТ, связаны с G-белком. Одна из субъединиц G-белка, бета-полипептид 3 G-белка (*GNB3*), служит компонентом

нескольких комплексов G-белка, и, таким образом, полиморфизмы в гене *GNB3* влияют на передачу сигнала от названных выше рецепторов [20]. Полиморфизм С825Т представляет собой замену 1 нуклеотида С (цитозин) на Т (тимин) в положении 825-го экзона 10-го гена *GNB3* и приводит к повышению активности G-белка и усилению передачи нервных импульсов от связанных с ним рецепторов [24]. Сообщалось, что данный полиморфизм может быть ассоциирован с СРК. В исследовании Н.Ж. Lee et al. (2010) сообщалось о статистически значимой ассоциации генотипа Т/Т данного полиморфизма с СРК и СРК-З в корейской популяции [30]. По данным проведенного нами метаанализа 5 исследований значимой ассоциации как гомозиготного, так и гетерозиготного полиморфизма С825Т с СРК и СРК-З не выявлено. Наши данные согласуются с результатами метаанализа Z.G. Pan et al. (2014) [14].

Еще один важный процесс, участвующий в патогенезе СРК, — это воспаление низкой степени активности. В двух метаанализах была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизмов гена *TNFSF15*, кодирующего провоспалительный цитокин 1А, подобный фактору некроза опухоли (*TL1A*). *TL1A* синтезируется дендритными клетками и стимулирует Т-лимфоциты в выработке IL-22 и IL-17, а также IFN- γ [5, 6]. Полиморфизм rs1800896 гена *IL10* ассоциирован со сниженным риском развития СРК в смешанной популяции,

вместе с тем полиморфизм rs1800870 этого же гена, наоборот, повышает риск возникновения СРК [5, 7, 15]. Имеются также данные метаанализа об ассоциации полиморфизма гена *TNF* с СРК в азиатской популяции [7].

Ограничением данного систематического обзора следует считать относительно малое количество включенных в него исследований, так как анализировались только те исследования, в которых, помимо СРК, оценивалась ассоциация полиморфизмов генов с СРК-З. Ввиду этого объем включенных исследований оказался несколько меньшим, чем в метаанализах, посвященных ассоциации генетических полиморфизмов с СРК. Это затруднило проведение анализа внутри каждой этнической группы. Некоторые гены, потенциально ассоциированные с СРК, не были представлены в данной статье по той же причине. В анализ не включались исследования у детей.

Заключение

По данным проведенного нами метаанализа выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма 1291C>G гена *ADRA2A* как с СРК, так и с СРК-З в смешанной популяции. Ни гомозиготный, ни гетерозиготный варианты полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4*, а также полиморфизма С825Т гена *GNB3* не были ассоциированы ни с СРК-З, ни с СРК в целом.

Литература / References

- Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–407.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Mönnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S98–101. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31821fbf44
- Mishima Y., Ishihara S. Enteric microbiota-mediated serotonergic signaling in pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10235. DOI: 10.3390/ijms221910235
- Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8
- Zhu S., Wang B., Jia Q., Duan L. Candidate single nucleotide polymorphisms of irritable bowel syndrome: A systemic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):165. DOI: 10.1186/s12876-019-1084-z
- Czogalla B., Schmitteckert S., Houghton L.A., Sayuk G.S., Camilleri M., Olivo-Diaz A., et al. A meta-analysis of immunogenetic Case-Control Association Studies in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(5):717–27. DOI: 10.1111/nmo.12548
- Bashashati M., Rezaei N., Bashashati H., Shafieyou A., Daryani N.E., Sharkey K.A., et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(12):1102–e566. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01990.x
- Jia Z., Wang L., Yu B., Li Q., Dong X. Association between polymorphisms in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region and risk for irritable bowel syndrome in China: Evidence based on a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019;47(7):2810–8. DOI: 10.1177/0300060519859144
- Zhu Y., Zheng G., Hu Z. Association between SERT insertion/deletion polymorphism and the risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis based on 7039 subjects. *Gene*. 2018;679:133–7. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.059
- Zhang Z.F., Duan Z.J., Wang L.X., Yang D., Zhao G., Zhang L. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: A meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:23. DOI: 10.1186/1471-230X-14-23
- Areeshi M.Y., Haque S., Panda A.K., Mandal R.K. A serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism is associated with reduced risk of irritable bowel syndrome in American and Asian population: A meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e75567. DOI: 10.1371/journal.pone.0075567
- Van Kerkhoven L.A., Laheij R.J., Jansen J.B. Meta-analysis: A functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(7):979–86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03453.x
- Bashashati M., Moradi M., Sarosiek I. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of IL-6 (-G174C) and circulating IL-6 levels. *Cytokine*. 2017;99:132–8. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.08.017
- Pan Z.G., Xiao C., Su D.X. No association of G-protein beta polypeptide 3 polymorphism with irritable bowel syndrome: Evidence from a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6345–52. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6345
- Qin S.Y., Jiang H.X., Lu D.H., Zhou Y. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9472–80. DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9472

16. Borenstein M., Hedges L.E., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Comprehensive meta-analysis Version 4. Biostat, Inc.; Atlanta, USA: 2022.
17. Borenstein M., Hedges L.E., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. Introduction to Meta-Analysis. 2nd ed. Wiley; Hoboken, NJ, USA: 2021.
18. Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J., Cremonini F., Ferber I., Stephens D., et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 2004;53(6):829–37. DOI: 10.1136/gut.2003.030882
19. van der Veek P.P., van den Berg M., de Kroon Y.E., Verspaget H.W., Masclee A.A. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2510–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00257.x
20. Andresen V., Camilleri M., Kim H.J., Stephens D.A., Carlson P.J., Talley N.J., et al. Is there an association between GNBeta3-C825T genotype and lower functional gastrointestinal disorders? *Gastroenterology*. 2006;130(7):1985–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.017
21. Park J.M., Choi M.G., Park J.A., Oh J.H., Cho Y.K., Lee I.S., et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2006;18(11):995–1000. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00829.x
22. Li Y., Nie Y., Xie J., Tang W., Liang P., Sha W., et al. The association of serotonin transporter genetic polymorphisms and irritable bowel syndrome and its influence on tegaserod treatment in Chinese patients. *Dig Dis Sci*. 2007;52(11):2942–9. DOI: 10.1007/s10620-006-9679-y
23. Saito Y.A., Locke G.R. 3rd., Zimmerman J.M., Holtmann G., Slusser J.P., de Andrade M., et al. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNBeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2007;19(6):465–70. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00905.x
24. Camilleri M., Busciglio I., Carlson P., McKinzie S., Burton D., Baxter K., et al. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(2):G219–25. DOI: 10.1152/ajpgi.90202.2008
25. Truedsson M., Carlson J., Simrén M., Ohlsson B. Polymorphism in the oxytocin promoter region in patients with lactase non-persistence is not related to symptoms. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:90. DOI: 10.1186/1471-230X-9-90
26. Sikander A., Rana S.V., Sinha S.K., Prasad K.K., Aroora S.K., Sharma S.K., et al. Serotonin transporter promoter variant: Analysis in Indian IBS patients and control population. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(10):957–61. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b37e8c
27. Niesler B., Kapeller J., Fell C., Atkinson W., Möller D., Fischer C., et al. 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene and irritable bowel syndrome: Effect of bowel habit and sex. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(7):856–61. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32832e9d6b
28. Markoutsaki T., Karantanos T., Gazouli M., Anagnostou N.P., Ladas S.D., Karamanolis D.G. Serotonin transporter and G protein beta 3 subunit gene polymorphisms in Greeks with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2011;56(11):3276–80. DOI: 10.1007/s10620-011-1726-7
29. Sikander A., Rana S.V., Sharma S.K., Sinha S.K., Aroora S.K., Prasad K.K., et al. Association of alpha 2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) polymorphism with irritable bowel syndrome, microscopic and ulcerative colitis. *Clin Chim Acta*. 2010;411(1–2):59–63. DOI: 10.1016/j.cca.2009.10.003
30. Lee H.J., Lee S.Y., Choi J.E., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., et al. G protein beta3 subunit, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Koreans with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2010;22(7):758–63. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01496.x
31. Camilleri M., Vazquez-Roque M.I., Carlson P., Burton D., Wong B.S., Zinsmeister A.R. Association of bile acid receptor TGR5 variation and transit in health and lower functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(11):995–9, e458. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01772.x
32. Jun S., Kohen R., Cain K.C., Jarrett M.E., Heitkemper M.M. Associations of tryptophan hydroxylase gene polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(3):233–9, e116. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01623.x
33. Park J.M., Choi M.G., Cho Y.K., Lee I.S., Kim S.W., Choi K.Y., et al. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphism and irritable bowel syndrome in the Korean population: A hypothesis-generating study. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(1):45–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181dd1573
34. Zucchelli M., Camilleri M., Andraesson A.N., Bresso F., Dlugosz A., Halfvarson J., et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2011;60(12):1671–7. DOI: 10.1136/gut.2011.241877
35. Kumar S., Ranjan P., Mittal B., Singh R., Ghoshal U.C. Lactase persistence/non-persistence genetic variants in irritable bowel syndrome in an endemic area for lactose malabsorption. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(12):1825–30. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07259.x
36. Kumar S., Ranjan P., Mittal B., Ghoshal U.C. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis*. 2012;21(1):31–8.
37. Sato N., Suzuki N., Sasaki A., Aizawa E., Obayashi T., Kanazawa M., et al. Corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2012;7(9):e42450. DOI: 10.1371/journal.pone.0042450
38. Song Y.A., Park S.Y., Park Y.L., Chung C.Y., Lee G.H., Cho D.H., et al. Association between single nucleotide polymorphisms of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV-1) gene and patients with irritable bowel syndrome in Korean populations. *Acta Gastroenterol Belg*. 2012;75(2):222–7.
39. Swan C., Duroudier N.P., Campbell E., Zaitoun A., Hastings M., Dukes G.E., et al. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): Association with TNFSF15 and TNFA. *Gut*. 2013;62(7):985–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301213
40. Uğur Kantar F., Simşek İ., Ercal D., Ülgenalp A., Bora E. Alpha-2-adrenergic receptor gene polymorphism in Turkish population with irritable bowel syndrome. *Turk J Gastroenterol*. 2013;24(6):483–8.
41. Schmulson M., Pulido-London D., Rodriguez Ó., Morales-Rochlin N., Martinez-Garcia R., Gutiérrez-Ruiz M.C., et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in subjects with irritable bowel syndrome in Mexico. *Rev Esp Enferm Dig*. 2013;105(7):392–9. DOI: 10.4321/s1130-01082013000700004
42. Camilleri M., Kolar G.J., Vazquez-Roque M.I., Carlson P., Burton D.D., Zinsmeister A.R. Cannabinoid receptor 1 gene and irritable bowel syndrome: Phenotype and quantitative traits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(5):G553–60. DOI: 10.1152/ajpgi.00376.2012
43. Colucci R., Gambaccini D., Ghisu N., Rossi G., Costa F., Tuccori M., De Bortoli N., Fornai M., Antonilli L., Ricchiuti A., Mumolo M.G., Marchi S., Blandizzi C., Bellini M. Influence of the serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism on symptom severity in irritable bowel syndrome. *PLoS One*. 2013;8(2):e54831. DOI: 10.1371/journal.pone.0054831.
44. Farjadian S., Fakhraei B., Moeini M., Nasiri M., Fattahi M.R. Serotonin transporter gene polymorphisms in Southwestern Iranian patients with irritable bowel syndrome. *Arab J Gastroenterol*. 2013;14(2):59–62. DOI: 10.1016/j.ajg.2013.03.001
45. Grasberger H., Chang L., Shih W., Presson A.P., Sayuk G.S., Newberry R.D., et al. Identification

- of a functional TPH1 polymorphism associated with irritable bowel syndrome bowel habit subtypes. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1766–74. DOI: 10.1038/ajg.2013.304
46. Wouters M.M., Lambrechts D., Knapp M., Cleynen I., Whorwell P., Agréus L., et al. Genetic variants in CDC42 and NXP1 as susceptibility factors for constipation and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut.* 2014;63(7):1103–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304570
47. Wang Y., Wu Z., Qiao H., Zhang Y. A genetic association study of single nucleotide polymorphisms in GNβ3 and COMT in elderly patients with irritable bowel syndrome. *Med Sci Monit.* 2014;20:1246–54. DOI: 10.12659/MSM.890315
48. Jiang Y., Nie Y., Li Y., Zhang L. Association of cannabinoid type 1 receptor and fatty acid amide hydrolase genetic polymorphisms in Chinese patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(6):1186–91. DOI: 10.1111/jgh.12513
49. Romero P., Schmitteckert S., Wouters M.M., Houghton L.A., Czogalla B., Sayuk G.S., et al. No association between the common calcium-sensing receptor polymorphism rs1801725 and irritable bowel syndrome. *BMC Med Genet.* 2015;16:110. DOI: 10.1186/s12881-015-0256-0
50. Komuro H., Sato N., Sasaki A., Suzuki N., Kano M., Tanaka Y., et al. Corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147817. DOI: 10.1371/journal.pone.0147817
51. Almazar A.E., Chang J.Y., Larson J.J., Atkinson E.J., Locke G.R., Talley N.J., et al. Comparison of lactase variant MCM6-13910 C > T testing and self-report of dairy sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(6):e227–31. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001065

Сведения об авторах

Труш Елизавета 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: trush_e_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Карчевская Анна Евгеньевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: karchevskaya_a_e@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Масленников Роман Вячеславович — 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: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Information about the authors

Elizaveta A. Trush* — Postgraduate, Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: trush_e_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Anna E. Karchevskaya — Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: karchevskaya_a_e@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaeudetics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeudics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» 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>

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

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, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, 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: 28.01.2024 Принята: 15.03.2024 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 28.01.2024 Accepted: 15.03.2024 Published: 30.06.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-62-77>
UDC 616.34-008.6-056.7:575.174.015.3



Single Nucleotide Polymorphisms, Associated with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome with Predominant Constipation: A Meta Analysis

Elizaveta A. Trush*, Anna E. Karchevskaya, Roman V. Maslennikov, Elena A. Poluektova, Oleg S. Shifrin, Vladimir T. Ivashkin

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

Introduction. Genetic predisposition in combination with environmental factors and the patient's psychological and emotional state play a key role in the development of irritable bowel syndrome (IBS). Studies of association between genetic polymorphisms and IBS can help in understanding the key pathophysiological mechanisms. To date, 11 meta-analyses on this issue have been published, however, none of them comprehensively summarize the data on the prevalence of genetic polymorphisms in IBS with predominant constipation (IBS-C).

Aim: to summarize the published data on the impact of genetic polymorphisms on the risk of IBS-C.

Materials and methods. A literature search was performed in the PubMed and Scopus databases. Identified studies were used for a meta-analysis according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement. Publications investigating genetic polymorphisms in patients with IBS-C were included in this analysis.

Results. A total of 34 studies met the inclusion criteria. The collected data were sufficient to conduct a meta-analysis on polymorphisms of three of the listed genes: *SLC6A4* (10 articles), *GNB3* (5 articles), *ADRA2A* (4 articles). No significant association was found between the *SLC6A4* (5-HTTLPR) polymorphism, *GNB3* c.825C > T (rs5443) polymorphism and either IBS or IBS-C. It was found that *ADRA2A* 1291C>G polymorphism was significantly associated with both IBS and IBS-C.

Conclusions. Our meta-analysis revealed that *ADRA2A* 1291C>G polymorphism was significantly associated with both IBS and IBS-C in the mixed population. Neither homozygous nor heterozygous variants of the *SLC6A4* (5-HTTLPR) polymorphism and *GNB3* C825T polymorphism were associated with either IBS-C or IBS as a whole.

Keywords: genetic susceptibility, genetic polymorphisms, constipation, irritable bowel syndrome, 5-HTTLPR polymorphism

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

For citation: Trush E.A., Karchevskaya A.E., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Shifrin O.S., Ivashkin V.T. Single Nucleotide Polymorphisms, Associated with Increased Risk of Irritable Bowel Syndrome with Predominant Constipation: A Meta-Analysis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):62–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-62-77>

Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора: метаанализ

Е.А. Труш*, А.Е. Карчевская, Р.В. Маслеников, Е.А. Полуэктова, О.С. Шифрин, В.Т. Ивашкин

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

Введение. Сочетание генетической предрасположенности с факторами окружающей среды и психоэмоциональным состоянием пациента играет ключевую роль в развитии синдрома раздраженного кишечника (СРК). Изучение ассоциации полиморфизмов генов с СРК может помочь в понимании доминирующих патофизиологических механизмов. На сегодня по данной теме опубликовано 11 метаанализов, однако среди них нет ни одного, который исчерпывающе обобщил бы данные о распространенности генетических полиморфизмов среди пациентов с СРК с преобладанием запора (СРК-З).

Цель: обобщение опубликованных данных о влиянии полиморфизмов генов на риск развития СРК-З.

Материалы и методы. Поиск литературы проводился в электронных базах PubMed и Scopus. На основе найденных исследований проводился метаанализ в соответствии с международными рекомендациями «Предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов» (Preferred Reporting

Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA). В анализ включались работы, в которых изучалась ассоциация генетических полиморфизмов у пациентов, страдающих СПК-3.

Результаты. Критериям включения соответствовали 34 исследования. Полученных данных оказалось достаточно для проведения метаанализа по полиморфизмам трех из перечисленных генов: *SLC6A4* (10 статей), *GNB3* (5 статей), *ADRA2A* (4 статьи). Не было выявлено статистически значимой ассоциации полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4* и полиморфизма C825T (rs5443) гена *GNB3* как с СПК, так и с СПК-3. Была выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма 1291C>G гена *ADRA2A* как с СПК, так и с СПК-3.

Выводы. По данным проведенного нами метаанализа выявлена статистически значимая ассоциация полиморфизма 1291C>G гена *ADRA2A* как с СПК, так и с СПК-3 в смешанной популяции. Ни гомозиготный, ни гетерозиготный варианты полиморфизма 5-HTTLPR гена *SLC6A4*, а также полиморфизма C825T гена *GNB3* не были ассоциированы ни с СПК-3, ни с СПК в целом.

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, генные полиморфизмы, запор, синдром раздраженного кишечника, полиморфизм 5-HTTLPR

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Труш Е.А., Карчевская А.Е., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Однонуклеотидные полиморфизмы, ассоциированные с повышенным риском развития синдрома раздраженного кишечника с преобладанием запора: метаанализ. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):62–77. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-62-77>

Introduction

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional gastrointestinal (GI) disorder manifesting with recurrent abdominal pain at least once a week, associated with two or more of the following criteria: related to defecation, associated with a change in the frequency and form (appearance) of stool. Four subtypes of IBS are described based on the Rome IV criteria: IBS with predominant diarrhea (IBS-D), IBS with predominant constipation (IBS-C), and IBS unclassified (IBS-U) [1].

This disorder is not associated with increased mortality, but significantly reduces patients' quality of life [2].

The current treatment options focus primarily on symptom management and have limited efficacy. No pathogenesis- or etiology-directed treatment has been developed, as certain aspects of the pathogenesis and etiology have not yet been completely elucidated [3]. It is suggested that genetic predisposition in combination with environmental factors and the patient's psychological and emotional state play a key role in the development of irritable bowel syndrome (IBS) [4]. The environmental factors include diet, specifically 'Western' diet, which is high in refined carbohydrates, energy-dense food; social factors (any variable in social environment affecting the behavior, well-being and health of an individual); antibiotics use, etc. [4].

The factors described above induce pathophysiological mechanisms, such as gut microbiota modifications, increased gut permeability, low-grade intestinal inflammation, disruption in the bidirectional neurohumoral signaling within the "microbiota – gut – brain" axis, visceral hypersensitivity, and impaired motor function [1].

Genetic polymorphism or single nucleotide polymorphism (SNP) is defined as the replacement of a single nucleotide by another. The study of genetic polymorphisms can help in understanding the key pathophysiological mechanisms, promoted by environmental exposures. Currently, most of the evidence demonstrates association between IBS and genetic polymorphisms in genes, encoding neurotransmitters and their receptors, such as serotonin transporter gene (*SLC6A4*), catechol-O-methyltransferase gene (*COMT*), guanine nucleotide binding protein $\beta 3$ subunit gene (*GNB3*), alpha-2A adrenergic receptor gene (*ADRA2A*), alpha-2C adrenergic receptor gene (*ADRA2C*), alpha-2D adrenergic receptor gene (*ADRA2D*), as well as proteins modulating inflammatory response, such as tumor necrosis factor alpha (*TNF*), interleukin-10 (*IL10*), interleukin-6 (*IL6*), interleukin-23R (*IL23R*), transforming growth factor beta-1 (*TGFB1*), TNF superfamily member 15 (*TNFSF15*), namely tumor necrosis factor-like cytokine 1A (*TL1A*) [5].

To date, from 2007 to 2019, 11 meta-analyses were published. Among them, the meta-analysis, performed by S. Zhu et al. (2019) is the largest. It includes 28 studies. This meta-analysis summarizes the data on polymorphisms in the eight of the most extensively studied genes to date [5]. It has been confirmed that the rs4263839 and rs6478108 polymorphisms in the *TNFSF15* gene are associated with an increased risk of IBS, while the rs1800896 polymorphism in the *IL10* gene is associated with a reduced risk of this disease in the general population. Polymorphisms in the remaining six genes (*SLC6A4*, *COMT*, *IL6*, *IL23R*, *GNB3*, *TNF*) did not show a significant association with the risk of IBS [5]. Another two

meta-analyses included data on genes encoding pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines. Meta-analysis by B. Czogalla et al. (2015) also demonstrated an association between the rs4263839 polymorphism in the *TNFSF15* gene and an increased risk of IBS (and IBS-C in particular) in the USA and UK populations [6]. Meta-analysis by M. Bashashati et al. (2012) included studies on association between IBS and genetic polymorphisms in *IL10*, *TGFB1*, *TNF* genes. It demonstrated the association between IBS and the *IL10* rs1800870 (-1082A/G) polymorphism in the general population, and the *TNF* 308G/A polymorphism in the Asian population [7].

In addition, a number of meta-analyses studied polymorphisms in certain genes. Thus, association between the risk of IBS and the 5-HTTLPR and VNTR polymorphisms in the serotonin transporter gene (*SLC6A4*) was studied in five meta-analyses [8–12]. The obtained data were controversial. M. Bashashati et al. (2017) did not find an increased risk of IBS in patients with *IL6* rs1800795 (-G174C) polymorphism, and Z.G. Pan et al. (2014) did not reveal association with *GNB3* C825T polymorphism [13, 14]. Meta-analysis, performed by S.Y. Qin et al. (2013) demonstrated association between *IL10* rs1800870 (-1082A/G) polymorphism and an increased risk of IBS in the European, but not Asian, population [15].

However, despite the significant number of meta-analyses, to date there was no meta-analysis that comprehensively summarizes data on the prevalence of genetic polymorphisms among patients with IBS-C.

The aim of this meta-analysis is to critically assess published data on the impact of polymorphisms in the above genes on the IBS-C risk.

Materials and methods

A search of the literature on IBS and genetic polymorphisms was carried out in the PubMed and Scopus electronic databases using the following search algorithms: (“irritable bowel genetics”) and (“irritable” AND bowel AND syndrome AND genetics”), respectively. The search for studies took place on December 29, 2022, and covered the time period from 1978 to 2023 inclusive. A total of 1634 publications were found in the PubMed database and 829 – in the Scopus database.

Identified studies were used for a meta-analysis according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.

Publications investigating genetic polymorphisms in patients with IBS-C were included in this analysis.

Inclusion criteria for studies in the meta-analysis were as follows: 1) study in a group of humans; 2) the presence of a separate group of IBS-C patients; 3) availability of information on the clinical diagnoses in the study groups; 4) availability of information on gene polymorphisms associated with IBS-C; 5) access to the full text of the article.

Studies were excluded if: 1) there was no separate group of patients with IBS-C; 2) the identified literature source was not an original experimental article (i.e. abstracts, reviews, comments, etc.).

Two independent investigators include studies in the meta-analysis. Disagreements between reviewers were resolved by consensus and the thorough review of the full text article or by the decision of a third reviewer.

Studies were included in the meta-analysis regardless of the date of their conduct and the original language. In the first stage of study selection, titles and abstracts were reviewed and, if the selection criteria were met, full-text articles were analyzed using the following data: 1) first author’s name; 2) year of publication; 3) country and ethnicity of participants; 4) number of participants in the control group and study group; 5) composition of the study group; 6) analysis of SNP in a specific gene and its distribution between the groups; and 7) conclusions about the association between SNPs and IBS.

Statistical processing of data was carried out using the special CMA (Comprehensive Meta Analysis) software [16]. A random effects model was used for analysis [17]. The relative risks of IBS, and in particular IBS-C, were assessed by calculating odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). Cochran’s *Q* test was used to assess heterogeneity of studies. The heterogeneity of the observed effect was assessed by calculating the *I*-squared value, and the variance of the effect size was assessed by calculating the tau-squared value and tau.

Results

Two authors performed screening and included 34 studies in the systematic review, of which 14 were included in the quantitative analysis and 20 – in the qualitative analysis (Fig. 1). All included publications contained data on the association of 25 polymorphisms in 23 genes with IBS-C. A review of the literature references of previously published meta-analyses was performed and no articles matching the search conditions were found. In most studies, DNA was extracted from blood cells, in 4 studies – directly from WBCs, in 3 studies – from rectal mucosa biopsies, in

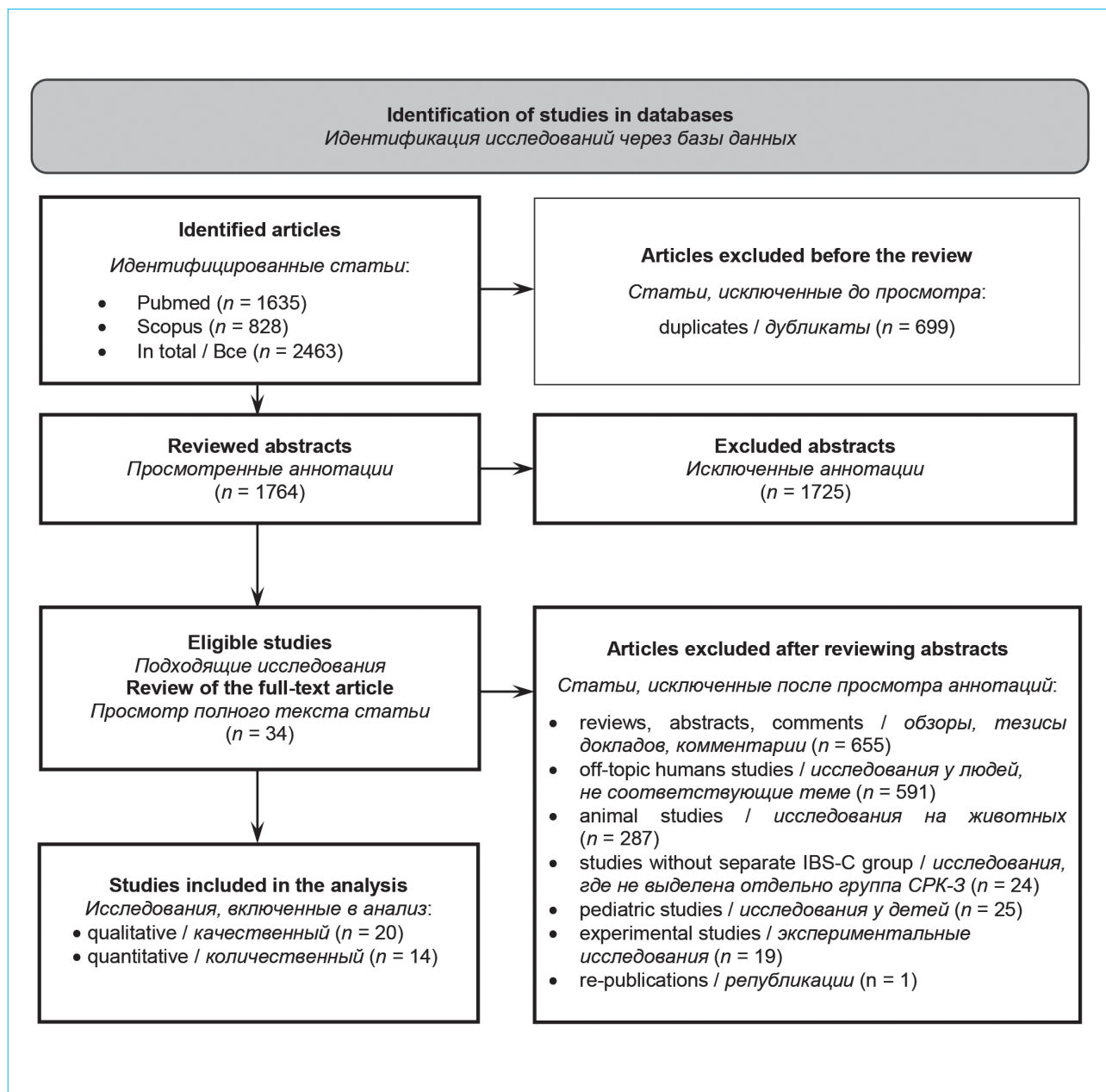


Figure 1. Study flowchart

Рисунок 1. Блок-схема исследования

2 studies — from saliva, and in one study — from the buccal epithelium. In all included studies, gene polymorphisms were identified by PCR.

The majority of data was focused on polymorphisms in the *SLC6A4* gene (*SERT*) (10 articles); *GNB3* gene (5 articles); *ADRA2A*, *IL10*, *TNF*, gene (4 articles); *CNR1* gene (3 articles). Two articles addressed polymorphisms in the *ADRA2C*, *TNFSF15* and *TPH1* genes. One article each described polymorphisms in the *LCT* (*LPH*), *CASR*, *TGR5*, *FAAH*, *TPH2*, *5-HT2A*, *CRHR1*, *TRPV1*, *NXPH1*, *CDC42*, *COMT*, *CRHR2*, *MCM6* genes.

Thus, the collected data were sufficient to conduct a meta-analysis on polymorphisms of 3 of the listed genes: *SLC6A4*, *GNB3*, and *ADRA2A*. Other polymorphisms and their association with IBS and IBS-C were not analyzed in this meta-analysis due to the small number of studies on each of them.

5-HTTLPR polymorphism in the SLC6A4 gene, reducing the expression of the serotonin transporter (SERT) on the presynaptic membrane, as a risk factor of IBS-C

A total of 10 studies included 1456 IBS patients, of whom 558 have IBS-C, and 1489 healthy

Table. Articles included in the analysis
Таблица. Статьи, включенные в анализ

Article Статья	Year Год	Country Страна	IBS СРК	IBS-C СРК-3	CG КГ	Serotonin transporter Транспортер серотонина	Receptors for neurotransmitters Рецепторы к нейромедиаторам	Cytokines Цитокины	Others Прочие
Kim et al. [18]	2004	USA США	256	90	120	SLC6A4 (5-HTTLPR)	ADRA2A (1291C>G) ADRA2C (Del 322–325)	–	–
van der Veek et al. [19]	2005	Netherlands Нидерланды	111	24	162	–	–	TNF (G-308A) IL10 (G-1082A)	–
Andresen et al. [20]	2006	USA США	233	82	152	–	–	–	GNB3 (C825T)
Park et al. [21]	2006	South Korea Южная Корея	190	54	437	SLC6A4 (5-HTTLPR)	–	–	–
Li et al. [22]	2007	China Китай	87	44	96	SLC6A4 (5-HTTLPR; VNTR)	–	–	–
Saito et al. [23]	2007	USA США	50	5	53	SLC6A4 (5-HTTLPR)	–	–	GNB3 (C825T)
Camilleri et al. [24]	2008	USA США	122	49	39	SLC6A4 (5-HTTLPR)	ADRA2A (1291C>G) ADRA2C (Del 322–325)	–	GNB3 (C825T)
Truedsson et al. [25]	2009	Sweden Швеция	131	35	299	–	–	–	OXT (rs61333010) OXTR (rs3806675; rs1465386; rs1042778; rs968389)
Sikander et al. [26]	2009	India Индия	151	44	100	SLC6A4 (5-HTTLPR)	–	–	–
Niesler et al. [27]	2010	Germany Германия	196	99	92	SLC6A4 (5HTTLPR; VNTR)	–	–	–
Markoutsaki et al. [28]	2010	Greece Греция	124	43	238	–	5-HT2A (–1438 (G/A); 102 (C/T))	–	–
Sikander et al. [29]	2010	India Индия	151	44	100	–	ADRA2A (1291C>G)	–	–

**End of the table.
Окончание таблицы.**

Kantar et al. [40]	2013	Turkey <i>Турция</i>	100	70	100	—	ADRA2A (1291C>G)	—	—
Schmulson et al. [41]	2013	Mexico <i>Мексика</i>	45	13	92	—	—	IL10 (-1082G/A) TNF (-308G/A)	—
Camilleri et al. [42]	2013	USA <i>США</i>	455	154	228	—	CNR1 (rs806378; (AAT)n)	—	—
Colucci et al. [43]	2013	Italy <i>Италия</i>	204	106	200	SLC6A4 (5-HTTLPR)	—	—	—
Farjadian et al. [44]	2013	Iran <i>Иран</i>	50	15	100	SLC6A4 (5-HTTLPR; VNTR)	—	—	—
Grasberger et al. [45]	2013	USA <i>США</i>	422	75	495	—	—	—	TPH1 (rs7130929)
Wouters et al. [46]	2013	Great Britain USA Canada <i>Велико- британия США Канада</i>	1432	443	1526	—	—	—	NXPH1 (rs2349775) CDC42 (rs17837965)
Wang et al. [47]	2014	China <i>Китай</i>	66	7	115	—	—	—	COMT (rs4680) GNB3 (C825T)
Jiang et al. [48]	2014	China <i>Китай</i>	292	99	298	—	CNR1 (> 10/> 10)	—	FAAH (rs324420)
Romero et al. [49]	2015	Germany <i>Германия</i>	951	417	794	—	—	—	CASR (rs1801725)
Komuro et al. [50]	2016	Japan <i>Япония</i>	142	41	142	—	—	—	CRHR2 (rs4722999; rs3779250; rs2240403; rs2267710; rs2190242; rs2284217; rs2284220)
Almazar et al. [51]	2019	USA <i>USA</i>	538	58	317	—	—	—	MCM6 (13910 C/T)

Note: IBS – irritable bowel syndrome, IBS-C – irritable bowel syndrome with a predominance of constipation, CG – control group.

Примечание: СРК – синдром раздраженного кишечника, СРК-3 – синдром раздраженного кишечника с преобладанием запоров, КГ – контрольная группа.

controls. No significant association was found between the studied polymorphism and either IBS (ls/ss vs. ll; OR = 0.973; 95% CI: 0.734–1.289; $p = 0.846$) (Fig. 2A) or IBS-C (ls/ss vs. ll; OR = 0.814; 95% CI: 0.612–1.081; $p = 0.155$) (Fig. 2B).

A more detailed analysis of the association between IBS (IBS-C in particular) and homozygous and heterozygous mutations of the studied polymorphism was carried out in 9 studies. Since the study by M. Camilleri et al. (2008) did not provide separate data on the prevalence of homozygous and heterozygous mutations, it was excluded from further analysis. A total of 1334 IBS patients were included in the analysis, of which 509 patients have IBS-C, and 1450 were healthy controls. Thus, a homozygous mutation was not associated with the risk of either IBS (ss vs. ll/l; OR = 1.115; 95% CI: 0.812–1.533; $p = 0.501$) (Fig. 2C) or IBS-C (ss vs. ll/l; OR = 0.923; 95% CI: 0.648–1.315; $p = 0.657$) (Fig. 2D). A heterozygous mutation was also not associated with either IBS (ls vs. ll/l; OR = 0.840; 95% CI: 0.684–1.032; $p = 0.096$) (Fig. 2E) or IBS-C (ls vs. ll/l; OR = 0.922; 95% CI: 0.427–1.993; $p = 0.597$) (Fig. 2F). A homozygous variant ll was also not associated with either IBS (ll vs. ss/l; OR = 1.141; 95% CI: 0.785–1.659; $p = 0.489$) (Fig. 2G) or IBS-C (ll vs. ss/l; OR = 1.320; 95% CI: 0.897–1.943; $p = 0.159$) (Fig. 2H).

C825T (rs5443) polymorphism in the GNB3 gene, increasing the expression of the G-protein beta 3-subunit and neurotransmission via G-protein-coupled receptors (adrenergic, serotonin, cannabinoid), as a risk factor of IBS-C

A total of 5 studies included 537 IBS patients, of whom 155 have IBS-C, and 447 healthy controls. No significant association was found between the studied polymorphism and either IBS (TT/TC vs. CC; OR = 1.102; 95% CI: 0.832–1.460; $p = 0.498$) (Fig. 3A) or IBS-C (TT/TC vs. CC; OR = 0.955; 95% CI: 0.623–1.463; $p = 0.833$) (Fig. 3B).

Further analysis included 415 IBS patients, of whom 106 patients have IBS-C, and 408 were healthy subjects from 4 studies. A homozygous mutation was not associated with the risk of either IBS (TT vs. CC/TC; OR = 1.468; 95% CI: 0.831–2.594; $p = 0.186$) (Fig. 3C) or IBS-C (TT vs. CC/TC; OR = 1.894; 95% CI: 0.943–3.805; $p = 0.073$) (Fig. 3D). A heterozygous mutation was also not associated with either IBS (TC vs. CC/TT; OR = 0.923; 95% CI: 0.688–1.238; $p = 0.593$) (Fig. 3E) or IBS-C (TC vs. CC/TT; OR = 0.855; 95% CI: 0.533–1.370; $p = 0.514$) (Fig. 3F).

ADRA2A -1291G>C polymorphism, increasing the expression of alpha-2A adrenergic receptor, as a risk factor of IBS-C

A total of 4 studies included 629 IBS patients, of whom 253 have IBS-C, and 359 healthy subjects. A significant association was found between the studied polymorphism and both IBS (GC/GG vs. CC; OR = 1.361; 95% CI: 1.036–1.789; $p = 0.027$) and IBS-C (GC/GG vs. CC; OR = 1.510; 95% CI: 1.080–2.110; $p = 0.016$). Further analysis included 507 IBS patients, of whom 204 patients have IBS-C, and 320 healthy subjects from 3 studies. A homozygous mutation was not associated with the risk of either IBS (GG vs. GC/CC; OR = 1.025; 95% CI: 0.508–2.066; $p = 0.945$) or IBS-C (GG vs. GC/CC; OR = 1.298; 95% CI: 0.527–3.197; $p = 0.571$) (Fig. 4C, 4D). Similarly, a heterozygous mutation was not associated with either IBS (GC vs. GG/CC; OR = 1.266; 95% CI: 0.877–1.827; $p = 0.209$) or IBS-C (GC vs. GG/CC; OR = 1.296; 95% CI: 0.907–1.853; $p = 0.155$) (Fig. 4E, 4F).

Discussion

Currently, numerous studies have provided a growing body of data that continues to form and expand our understanding of the pathogenesis of IBS. Considering the large number of currently known pathogenic mechanisms involving the nervous, endocrine, immune systems, and intestinal microbiota, the hypothesis of IBS heterogeneity remains unshakable. It is reasonable to assume that IBS is a group of diseases similar in clinical picture, but different in pathogenesis [19]. This hypothesis is supported by the presence of different IBS subtypes, defined on the basis of their clinical picture (IBS-D, IBS-C, IBS-M). The study of genetic polymorphisms in each of the known IBS subtypes can help identify the underlying pathogenetic mechanisms induced by certain environmental exposures [7].

Our meta-analysis focused on IBS-C. The majority of studies focused on neurotransmitter receptors and proteins involved in the synthesis and metabolism of neurotransmitters, as well as proteins involved in neurotransmission. It is suggested that disruption of these processes may play a key role in colonic motility alterations and hypersensitivity development.

Numerous works addressed the association between IBS and *SLC6A4* polymorphism. Replacement of the long “l” allele with the short “s” allele in the 5-HTTLPR locus of the *SLC6A4* gene decreases the expression of the serotonin transporter (*SERT*). Thus, the s/s genotype may decrease serotonin reuptake, increase serotonin

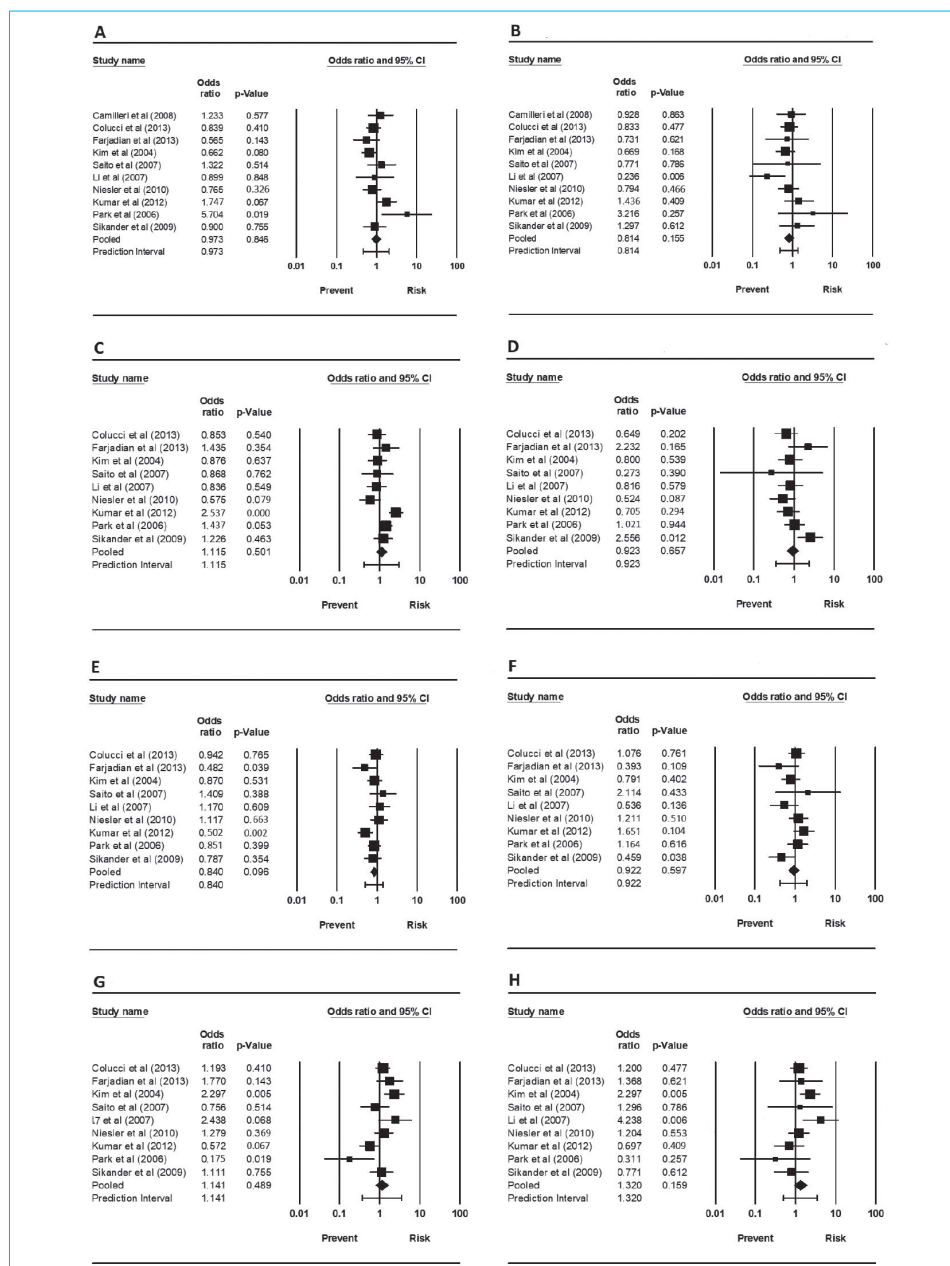


Figure 2. Risk of developing IBS and IBS-C in patients with the 5-HTTLPR polymorphism of the *SLC6A4* gene; forest plots demonstrate the association of the risk of developing: A – IBS with 5-HTTLPR polymorphism without division into variants (ls/ss) ($I^2 = 13.38\%$); B – IBS-C with 5-HTTLPR polymorphism without division into variants (ls/ss) ($I^2 = 4.63\%$); C – IBS with a homozygous variant (ss) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 0\%$); D – IBS-C with a homozygous variant (ss) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 4.63\%$); E – IBS with a heterozygous variant (ls) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 5.02\%$); F – IBS-C with a heterozygous variant (ls) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 0\%$); G – IBS with homozygous variant (ll) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 24.1\%$); H – IBS-C with homozygous variant (ll) of the 5-HTTLPR polymorphism ($I^2 = 4.35\%$); in all graphs, heterogeneity does not exceed 25%

Рисунок 2. Риск развития СРК и СРК-3 у пациентов с полиморфизмом 5-HTTLPR гена *SLC6A4*; лесовидные графики демонстрируют ассоциацию риска развития: А – СРК с полиморфизмом 5-HTTLPR без разделения на варианты (ls/ss) ($I^2 = 13,38\%$); В – СРК-3 с полиморфизмом 5-HTTLPR без разделения на варианты (ls/ss) ($I^2 = 4,63\%$); С – СРК с гомозиготным вариантом (ss) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 0\%$); D – СРК-3 с гомозиготным вариантом (ss) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 4,63\%$); E – СРК с гетерозиготным вариантом (ls) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 5,02\%$); F – СРК-3 с гетерозиготным вариантом (ls) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 0\%$); G – СРК с гомозиготным вариантом (ll) полиморфизма 5-HTTLPR ($I^2 = 24,1\%$);

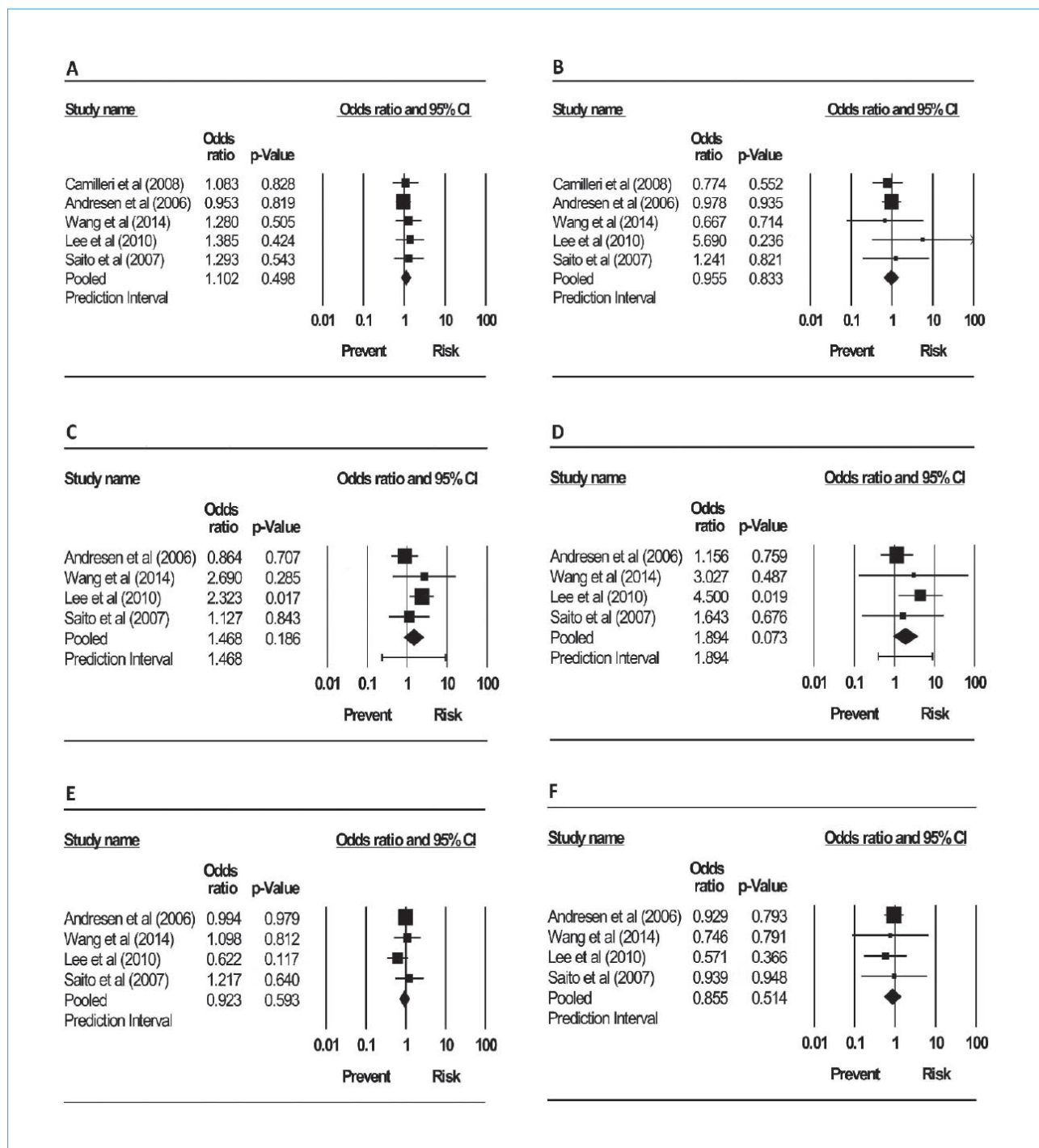


Figure 3. Risk of developing IBS and IBS-C in patients with the C825T polymorphism of the *GNB3* gene; forest plots demonstrate the association of the C825T polymorphism of the *GNB3* gene and the risk of developing: A – IBS without division into polymorphism variants (TT/TC; $I^2 = 0\%$); B – IBS-C without division into polymorphism variants (TT/TC; $I^2 = 0\%$); C – IBS with homozygous variant (TT; $I^2 = 0\%$); D – IBS-C with homozygous variant (TT; $I^2 = 0\%$); E – IBS with heterozygous variant (TC; $I^2 = 0\%$); F – IBS-C with heterozygous variant (TC; $I^2 = 0\%$); in all graphs, heterogeneity does not exceed 25 %

Рисунок 3. Риск развития СРК и СРК-3 у пациентов с полиморфизмом С825Т гена *GNB3*; лесовидные графики демонстрируют ассоциацию полиморфизма С825Т гена *GNB3* и риска развития: А – СРК без разделения на варианты полиморфизма (ТТ/ТС; $I^2 = 0\%$); В – СРК-3 без разделения на варианты полиморфизма (ТТ/ТС; $I^2 = 0\%$); С – СРК с гомозиготным вариантом (ТТ; $I^2 = 0\%$); D – СРК-3 с гомозиготным вариантом (ТТ; $I^2 = 0\%$); E – СРК с гетерозиготным вариантом (ТС; $I^2 = 0\%$); F – СРК-3 с гетерозиготным вариантом (ТС; $I^2 = 0\%$); во всех графиках гетерогенность не превышает 25 %

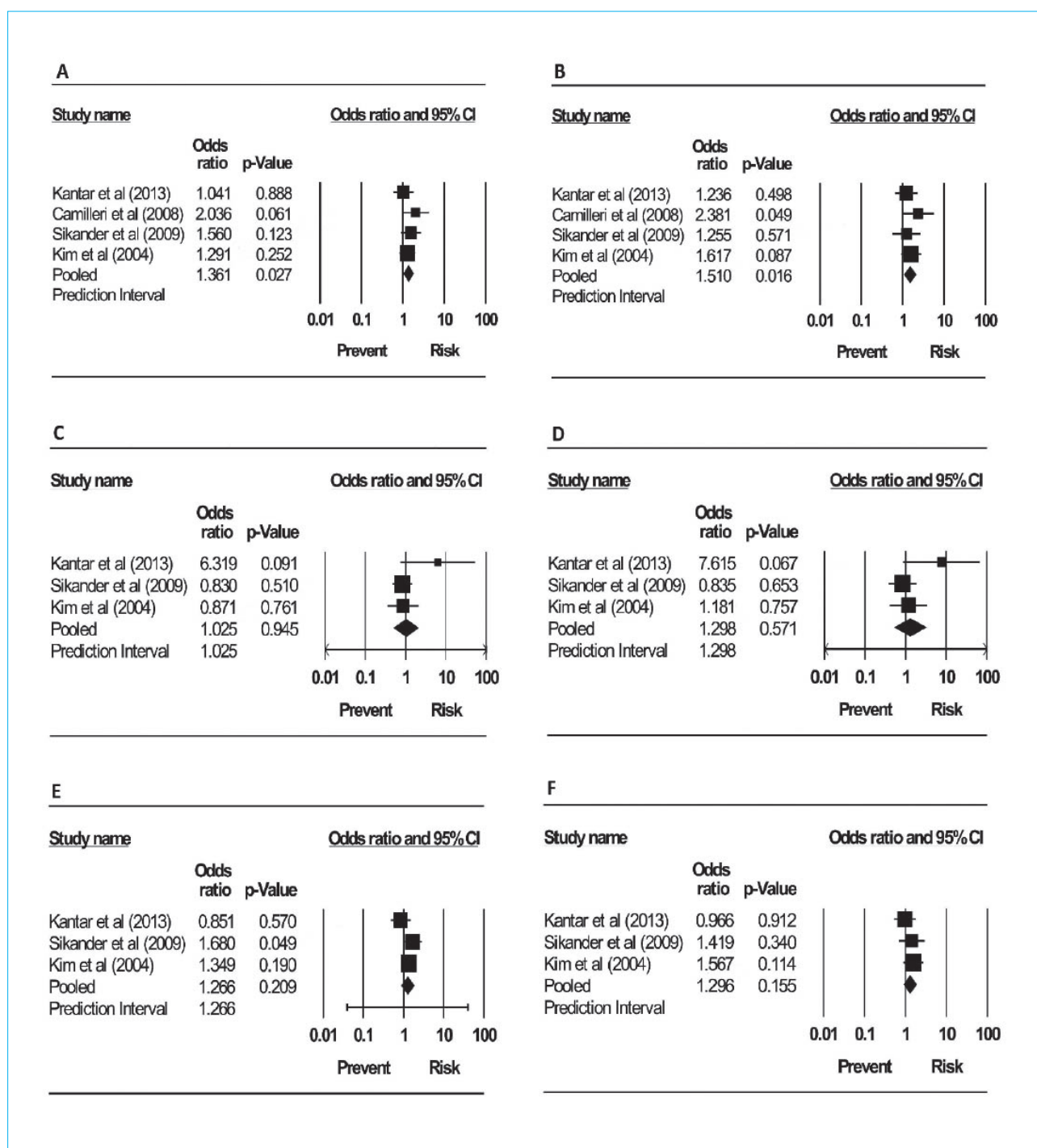


Figure 4. Risk of developing IBS and IBS-C in patients with the (1291C>G) polymorphism of the *ADRA2A* gene; forest plots demonstrate the association of the (1291C>G) polymorphism of the *ADRA2A* gene and the risk of developing: A – IBS without division into polymorphism variants (GG/GC; $I^2 = 0\%$); B – IBS-C without division into polymorphism variants (GG/GC; $I^2 = 26.79\%$); C – IBS with homozygous variant (GG; $I^2 = 21.50\%$); D – IBS-C with homozygous variant (GG; $I^2 = 21.50\%$); E – IBS with heterozygous variant (GC; $I^2 = 0\%$); F – IBS-C with heterozygous variant (GC; $I^2 = 0\%$); in all graphs, heterogeneity does not exceed 25 %

Рисунок 4. Риск развития СРК и СРК-3 у пациентов с полиморфизмом (1291C>G) гена *ADRA2A*; лесовидные графики демонстрируют ассоциацию полиморфизма (1291C>G) гена *ADRA2A* и риска развития: А – СРК без разделения на варианты полиморфизма (GG/GC; $I^2 = 0\%$); В – СРК-3 без разделения на варианты полиморфизма (GG/GC; $I^2 = 26,79\%$); С – СРК с гомозиготным вариантом (GG; $I^2 = 21,50\%$); D – СРК-3 с гомозиготным вариантом (GG; $I^2 = 21,50\%$); E – СРК с гетерозиготным вариантом (GC; $I^2 = 0\%$); F – СРК-3 с гетерозиготным вариантом (GC; $I^2 = 0\%$); во всех графиках гетерогенность не превышает 25 %

concentrations on the surface of the intestinal epithelium, and, therefore, accelerate the colonic motility and secretion, leading to diarrhea. The 1/1 genotype is associated with higher serotonin reuptake, which may lead to constipation, associated with slower secretion and motility [24, 36]. In the studies by H.J. Kim et al. (2004) that included USA patients and by Y. Li et al. (2007) that included Chinese patients, there was a significant association between the 1/1 genotype and IBS-C. The H.J. Kim's study also demonstrated a significant association between this genotype and IBS, while the Y. Li's study did not find such an association [18, 22]. On the contrary, the study by A. Sikander et al. (2009) demonstrated an association between the s/s genotype and IBS-C, but no significant association with IBS was found [26]. Our meta-analysis of 10 studies did not identify a significant association between either IBS-C or IBS and any variant of the 5-HTTLPR genotype. Our findings are consistent with those obtained in the meta-analyses by S. Zhu et al. (2019), Z.F. Zhang et al. (2014), and L.A. Van Kerkhoven et al. (2007) [5, 10, 12]. However, meta-analyses by Z. Jia et al. (2019) and Z.F. Zhang et al. (2014) demonstrated an association between the 1/1 genotype and IBS-C in the populations of East Asia and China, respectively [8, 10]. This association may not have been confirmed in the meta-analysis by S. Zhu et al. (2019) due to the fact that the authors did not perform subgroup analysis by IBS subtypes, and in our meta-analysis — due to the lack of analysis by ethnicity. A meta-analysis by M.Y. Areeshi et al. (2013) assessed the association between a polymorphism and a reduced risk of IBS and demonstrated a significant association of the 1/s genotype with a reduced risk of this disease [11].

Serotonin receptors are also involved in the regulation of motor function and the development of visceral sensitivity. Six classes of serotonin receptors out of 13 discovered (*5-HT_{2A}*, *5-HT_{2B}*, *5-HT_{2C}*, *5-HT₃*, *5-HT₄* and *5-HT₇*) were found in the GI tract. The study by T. Markoutsaki et al. (2010) demonstrated that the AA genotype or allele A of the -1438 (G/A) polymorphism in the *5-HT_{2A}* gene were more common among IBS patients than in healthy individuals, however, no significant association was found among subgroups, including those with IBS-C [28].

The alpha-adrenergic receptors (*ADRA*) are G-protein coupled receptors and include three subtypes (2A, 2B, 2C) [24]. *ADRA_{2A}* receptors are the most abundant subtype and located on the presynaptic membrane, regulating the release of norepinephrine via a negative feedback mechanism [29]. The 1291C>G polymorphism is a

replacement, complete or partial, of the C allele with the G allele. This polymorphism increases function of the agonist-activated receptor (norepinephrine). *ADRA_{2A}* are receptors of the visceral afferent neurons, therefore, their functional modifications may alter the neurotransmission from GI receptors, including colonic receptors, to the brain [18]. The study by M. Camilleri et al. (2008) revealed a significant association between the studied polymorphism and IBS-C, but not IBS, in the USA population [24]. The study by A. Sikander et al. (2009) [29] revealed a significant association with IBS in the USA population, but not with IBS-C in the Indian population. Our meta-analysis revealed a significant association of the studied polymorphism (combined GG and GC genotypes) with both IBS and IBS-C. At the same time, separate analysis for each genotype did not reveal a significant association of either GG or GC in patients with IBS or IBS-C. It may be related to the smaller number of studies included in further analysis (3 out of 4). We exclude the study by M. Camilleri et al. (2008) from the further analysis due to the lack of data on the association of genotypes GG and GC with IBS and IBS-C separately [24]. Previously, no meta-analyses of studies focused on this polymorphism were performed.

Subtype 1 and 2 cannabinoid receptors (*CNR1*, *CNR2*) are also located in the gastrointestinal mucosa, and their activation slows intestinal motility and gastric emptying, and there is also evidence of their involvement in the regulation of visceral sensitivity. Studies conducted in China, Korea and the USA demonstrated a significant association between the (AAT)_n polymorphism in the *CNR1* gene and IBS, while no significant differences in the frequency of this polymorphism in different subgroups were found [33, 42, 48]. Meta-analyses on this polymorphism were not conducted due to the small number of studies.

Some neurotransmitter receptors (serotonin, cannabinoid and adrenergic) involved in the regulation of gastrointestinal motility are coupled with G-protein. One of the G-protein subunits, G-protein beta polypeptide 3 (*GNB3*), is a component of several G-protein complexes, and therefore *GNB3* polymorphisms affect signal transduction from the above receptors [20]. The C825T polymorphism is a cytosine (C) to a thymine (T) substitution at position 825 located in exon 10 of the *GNB3* gene. It increases the G protein activity and neurotransmission from associated receptors [24]. An association between this polymorphism and IBS has been reported. The study by H.J. Lee et al. (2010) reported significant association between the T/T genotype of this polymorphism and IBS/IBS-C in the Korean population

[30]. Our meta-analysis of 5 studies did not reveal a significant association of either homozygous or heterozygous C825T polymorphism with IBS and IBS-C. Our data are consistent with the results of the meta-analysis by Z.G. Pan et al. (2014) [14].

A low-grade inflammation is another important factor involved in the pathogenesis of IBS. Two meta-analyses revealed a significant association with polymorphisms in the *TNFSF15* gene, encoding the proinflammatory tumor necrosis factor-like cytokine 1A (*TL1A*). *TL1A* is produced by dendritic cells and stimulates T-cells to produce IL-22, IL-17, and IFN- γ [5, 6]. The rs1800896 polymorphism in the *IL10* gene is associated with a reduced risk of IBS in a mixed population, while the rs1800870 polymorphism in the same gene, on the contrary, increases the risk of IBS [5, 7, 15]. There are also meta-analysis data on the association of *TNF* gene polymorphism with IBS in the Asian population.

A limitation of this systematic review is the relatively small number of studies included, since

we analyzed only those studies that assessed the association of gene polymorphisms with IBS-C, in addition to IBS. Because of this, the number of included studies was somewhat smaller than in meta-analyses focused on the association of genetic polymorphisms with IBS. This made it difficult to conduct analyzes within each ethnic group. Some genes potentially associated with IBS were not presented in this article for the same reason. Studies in children were not included in this analysis.

Conclusion

Our meta-analysis revealed that *ADRA2A* 1291C>G polymorphism was significantly associated with both IBS and IBS-C in the mixed population. Neither homozygous nor heterozygous variants of the 5-HTTLPR polymorphism of the *SLC6A4* gene and C825T polymorphism of *GNB3* gene were associated with either IBS-C or IBS as a whole.

References / Литература

- Mearin F., Lacy B.E., Chang L., Chey W.D., Lembo A.J., Simren M., et al. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1393–407.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.031
- Mönnikes H. Quality of life in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45 Suppl:S98–101. DOI: 10.1097/MCG.0b013e31821fbf44
- Mishima Y., Ishihara S. Enteric microbiota-mediated serotonergic signaling in pathogenesis of irritable bowel syndrome. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19):10235. DOI: 10.3390/ijms221910235
- Ford A.C., Sperber A.D., Corsetti M., Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675–88. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31548-8
- Zhu S., Wang B., Jia Q., Duan L. Candidate single nucleotide polymorphisms of irritable bowel syndrome: A systemic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):165. DOI: 10.1186/s12876-019-1084-z
- Czogalla B., Schmitteckert S., Houghton L.A., Sayuk G.S., Camilleri M., Olivo-Diaz A., et al. A meta-analysis of immunogenetic Case-Control Association Studies in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil*. 2015;27(5):717–27. DOI: 10.1111/nmo.12548
- Bashashati M., Rezaei N., Bashashati H., Shafieyoun A., Daryani N.E., Sharkey K.A., et al. Cytokine gene polymorphisms are associated with irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(12):1102–e566. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01990.x
- Jia Z., Wang L., Yu B., Li Q., Dong X. Association between polymorphisms in the serotonin transporter gene-linked polymorphic region and risk for irritable bowel syndrome in China: Evidence based on a meta-analysis. *J Int Med Res*. 2019;47(7):2810–8. DOI: 10.1177/0300060519859144
- Zhu Y., Zheng G., Hu Z. Association between SERT insertion/deletion polymorphism and the risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis based on 7039 subjects. *Gene*. 2018;679:133–7. DOI: 10.1016/j.gene.2018.08.059
- Zhang Z.F., Duan Z.J., Wang L.X., Yang D., Zhao G., Zhang L. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: A meta-analysis of 25 studies. *BMC Gastroenterol*. 2014;14:23. DOI: 10.1186/1471-230X-14-23
- Areeshi M.Y., Haque S., Panda A.K., Mandal R.K. A serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism is associated with reduced risk of irritable bowel syndrome in American and Asian population: A meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(9):e75567. DOI: 10.1371/journal.pone.0075567
- Van Kerkhoven L.A., Laheij R.J., Jansen J.B. Meta-analysis: A functional polymorphism in the gene encoding for activity of the serotonin transporter protein is not associated with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26(7):979–86. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03453.x
- Bashashati M., Moradi M., Sarosiek I. Interleukin-6 in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis of IL-6 (-G174C) and circulating IL-6 levels. *Cytokine*. 2017;99:132–8. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.08.017
- Pan Z.G., Xiao C., Su D.X. No association of G-protein beta polypeptide 3 polymorphism with irritable bowel syndrome: Evidence from a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6345–52. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6345
- Qin S.Y., Jiang H.X., Lu D.H., Zhou Y. Association of interleukin-10 polymorphisms with risk of irritable bowel syndrome: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(48):9472–80. DOI: 10.3748/wjg.v19.i48.9472
- Borenstein M., Hedges L.E., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. *Comprehensive meta-analysis* Version 4. Biostat, Inc.; Atlanta, USA: 2022.
- Borenstein M., Hedges L.E., Higgins J.P.T., Rothstein H.R. *Introduction to Meta-Analysis*. 2nd ed. Wiley; Hoboken, NJ, USA: 2021.
- Kim H.J., Camilleri M., Carlson P.J., Cremonini F., Ferber I., Stephens D., et al. Association of distinct alpha(2) adrenoceptor and serotonin transporter polymorphisms with constipation and somatic symptoms in functional gastrointestinal disorders. *Gut*. 2004;53(6):829–37. DOI: 10.1136/gut.2003.030882
- van der Veek P.P., van den Berg M., de Kroon Y.E., Verspaget H.W., Masclee A.A. Role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2510–6. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.00257.x

20. Andresen V., Camilleri M., Kim H.J., Stephens D.A., Carlson P.J., Talley N.J., et al. Is there an association between GNBeta3-C825T genotype and lower functional gastrointestinal disorders? *Gastroenterology*. 2006;130(7):1985–94. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.017
21. Park J.M., Choi M.G., Park J.A., Oh J.H., Cho Y.K., Lee I.S., et al. Serotonin transporter gene polymorphism and irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2006;18(11):995–1000. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00829.x
22. Li Y., Nie Y., Xie J., Tang W., Liang P., Sha W., et al. The association of serotonin transporter genetic polymorphisms and irritable bowel syndrome and its influence on tegaserod treatment in Chinese patients. *Dig Dis Sci.* 2007;52(11):2942–9. DOI: 10.1007/s10620-006-9679-y
23. Saito Y.A., Locke G.R. 3rd., Zimmerman J.M., Holtmann G., Slusser J.P., de Andrade M., et al. A genetic association study of 5-HTT LPR and GNBeta3 C825T polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(6):465–70. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2007.00905.x
24. Camilleri M., Busciglio I., Carlson P., McKinzie S., Burton D., Baxter K., et al. Candidate genes and sensory functions in health and irritable bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295(2):G219–25. DOI: 10.1152/ajpgi.90202.2008
25. Truedsson M., Carlson J., Simrén M., Ohlsson B. Polymorphism in the oxytocin promoter region in patients with lactase non-persistence is not related to symptoms. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:90. DOI: 10.1186/1471-230X-9-90
26. Sikander A., Rana S.V., Sinha S.K., Prasad K.K., Aroora S.K., Sharma S.K., et al. Serotonin transporter promoter variant: Analysis in Indian IBS patients and control population. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(10):957–61. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b37e8c
27. Niesler B., Kapeller J., Fell C., Atkinson W., Möller D., Fischer C., et al. 5-HTTLPR and STin2 polymorphisms in the serotonin transporter gene and irritable bowel syndrome: Effect of bowel habit and sex. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(7):856–61. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32832e9d6b
28. Markoutsaki T., Karantanos T., Gazouli M., Anagnostou N.P., Ladas S.D., Karamanolis D.G. Serotonin transporter and G protein beta 3 subunit gene polymorphisms in Greeks with irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci.* 2011;56(11):3276–80. DOI: 10.1007/s10620-011-1726-7
29. Sikander A., Rana S.V., Sharma S.K., Sinha S.K., Aroora S.K., Prasad K.K., et al. Association of alpha 2A adrenergic receptor gene (ADRA2A) polymorphism with irritable bowel syndrome, microscopic and ulcerative colitis. *Clin Chim Acta.* 2010;411(1–2):59–63. DOI: 10.1016/j.cca.2009.10.003
30. Lee H.J., Lee S.Y., Choi J.E., Kim J.H., Sung I.K., Park H.S., et al. G protein beta3 subunit, interleukin-10, and tumor necrosis factor-alpha gene polymorphisms in Koreans with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2010;22(7):758–63. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01496.x
31. Camilleri M., Vazquez-Roque M.I., Carlson P., Burton D., Wong B.S., Zinsmeister A.R. Association of bile acid receptor TGR5 variation and transit in health and lower functional gastrointestinal disorders. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(11):995–9, e458. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01772.x
32. Jun S., Kohen R., Cain K.C., Jarrett M.E., Heitkemper M.M. Associations of tryptophan hydroxylase gene polymorphisms with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2011;23(3):233–9, e116. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01623.x
33. Park J.M., Choi M.G., Cho Y.K., Lee I.S., Kim S.W., Choi K.Y., et al. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphism and irritable bowel syndrome in the Korean population: A hypothesis-generating study. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(1):45–9. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181dd1573
34. Zucchelli M., Camilleri M., Andreasson A.N., Bresso F., Dlugosz A., Halfvarson J., et al. Association of TNFSF15 polymorphism with irritable bowel syndrome. *Gut.* 2011;60(12):1671–7. DOI: 10.1136/gut.2011.241877
35. Kumar S., Ranjan P., Mittal B., Singh R., Ghoshal U.C. Lactase persistence/non-persistence genetic variants in irritable bowel syndrome in an endemic area for lactose malabsorption. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(12):1825–30. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07259.x
36. Kumar S., Ranjan P., Mittal B., Ghoshal U.C. Serotonin transporter gene (SLC6A4) polymorphism in patients with irritable bowel syndrome and healthy controls. *J Gastrointest Liver Dis.* 2012;21(1):31–8.
37. Sato N., Suzuki N., Sasaki A., Aizawa E., Obayashi T., Kanazawa M., et al. Corticotropin-releasing hormone receptor 1 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2012;7(9):e42450. DOI: 10.1371/journal.pone.0042450
38. Song Y.A., Park S.Y., Park Y.L., Chung C.Y., Lee G.H., Cho D.H., et al. Association between single nucleotide polymorphisms of the transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV-1) gene and patients with irritable bowel syndrome in Korean populations. *Acta Gastroenterol Belg.* 2012;75(2):222–7.
39. Swan C., Duroudier N.P., Campbell E., Zaitoun A., Hastings M., Dukes G.E., et al. Identifying and testing candidate genetic polymorphisms in the irritable bowel syndrome (IBS): Association with TNFSF15 and TNFα. *Gut.* 2013;62(7):985–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301213
40. Uğur Kantar F., Simşek İ., Ercal D., Ülgenalp A., Bora E. Alpha-2-adrenergic receptor gene polymorphism in Turkish population with irritable bowel syndrome. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24(6):483–8.
41. Schmulson M., Pulido-London D., Rodriguez Ó., Morales-Rochlin N., Martinez-Garcia R., Gutiérrez-Ruiz M.C., et al. IL-10 and TNF-alpha polymorphisms in subjects with irritable bowel syndrome in Mexico. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013;105(7):392–9. DOI: 10.4321/s1130-01082013000700004
42. Camilleri M., Kolar G.J., Vazquez-Roque M.I., Carlson P., Burton D.D., Zinsmeister A.R. Cannabinoid receptor 1 gene and irritable bowel syndrome: Phenotype and quantitative traits. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013;304(5):G553–60. DOI: 10.1152/ajpgi.00376.2012
43. Colucci R., Gambaccini D., Ghisu N., Rossi G., Costa F., Tuccori M., De Bortoli N., Fornai M., Antoniolli L., Ricchiuti A., Mumolo M.G., Marchi S., Blandizzi C., Bellini M. Influence of the serotonin transporter 5HTTLPR polymorphism on symptom severity in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2013;8(2):e54831. DOI: 10.1371/journal.pone.0054831
44. Farjadian S., Fakhraei B., Moeini M., Nasiri M., Fattahi M.R. Serotonin transporter gene polymorphisms in Southwestern Iranian patients with irritable bowel syndrome. *Arab J Gastroenterol.* 2013;14(2):59–62. DOI: 10.1016/j.ajg.2013.03.001
45. Grasberger H., Chang L., Shih W., Presson A.P., Sayuk G.S., Newberry R.D., et al. Identification of a functional TPH1 polymorphism associated with irritable bowel syndrome bowel habit subtypes. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(11):1766–74. DOI: 10.1038/ajg.2013.304
46. Wouters M.M., Lambrechts D., Knapp M., Cleynen I., Whorwell P., Agréus L., et al. Genetic variants in CDC42 and NXPH1 as susceptibility factors for constipation and diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut.* 2014;63(7):1103–11. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304570
47. Wang Y., Wu Z., Qiao H., Zhang Y. A genetic association study of single nucleotide polymorphisms in GNB3 and COMT in elderly patients with irritable bowel syndrome. *Med Sci Monit.* 2014;20:1246–54. DOI: 10.12659/MSM.890315
48. Jiang Y., Nie Y., Li Y., Zhang L. Association of cannabinoid type 1 receptor and fatty acid amide hydrolase genetic polymorphisms in Chinese patients with irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29(6):1186–91. DOI: 10.1111/jgh.12513

49. Romero P., Schmitteckert S., Wouters M.M., Houghton L.A., Czogalla B., Sayuk G.S., et al. No association between the common calcium-sensing receptor polymorphism rs1801725 and irritable bowel syndrome. *BMC Med Genet.* 2015;16:110. DOI: 10.1186/s12881-015-0256-0
50. Komuro H., Sato N., Sasaki A., Suzuki N., Kano M., Tanaka Y., et al. Corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene variants in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147817. DOI: 10.1371/journal.pone.0147817
51. Almazar A.E., Chang J.Y., Larson J.J., Atkinson E.J., Locke G.R., Talley N.J., et al. Comparison of lactase variant MCM6-13910 C > T testing and self-report of dairy sensitivity in patients with irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2019;53(6):e227–31. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001065

Information about the authors

Elizaveta A. Trush* — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: trush_e_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Anna E. Karchevskaya — Student, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: karchevskaya_a_e@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Rossolimo str., 11, build. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Elena A. Poluektova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases, V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

Сведения об авторах

Труш Елизавета 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: trush_e_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2449-6912>

Карчевская Анна Евгеньевна — студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: karchevskaya_a_e@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Россолимо, 11, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6647-0572>

Маслеников Роман Вячеславович — 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: maslennikov_r_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7513-1636>

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: poluektova_e_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9038-3732>

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: shifrin_o_s@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8148-2862>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

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, Director of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Diseases Propedeutics, 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>

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии; директор Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» 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: 28.01.2024 Accepted: 15.03.2024 Published: 30.06.2024
Поступила: 28.01.2024 Принята: 15.03.2024 Опубликовано: 30.06.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-78-89>
УДК 616.342-072.1



Диагностика неопухолевых стенозирующих поражений большого сосочка двенадцатиперстной кишки с применением эндоскопической ультрасонографии

В.А. Белозеров^{1*}, О.И. Охотников^{1,2}, Н.А. Корневский³, В.А. Прокопов¹,
С.Н. Григорьев¹, С.М. Шевякин¹

¹ ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области, Курск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», Курск, Российская Федерация

Цель: оценить возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике доброкачественного стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки и улучшить ее результаты, в том числе за счет определения и объективизации критериев заболевания.

Материалы и методы. Представлены результаты обследования и лечения 2146 пациентов, лечившихся в Курской областной многопрофильной клинической больнице в период с 2015 по 2022 г., которым на базе отделения эндоскопии выполнены транспапиллярные вмешательства и/или эндоскопическая ультрасонография. В клиническую практику внедрен лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с расширением общего желчного протока, основой которого явились разработанные критерии стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БС ДПК), для определения которых использовалась эндоскопическая ультрасонография в сочетании с методологией синтеза гибридных нечетких решающих правил. Алгоритм реализован в группе пациентов, которая включала 217 человек.

Результаты исследования. Используя разработанные эндоскопические критерии стеноза БС ДПК и методологию синтеза нечетких решающих правил, авторы определили продукционное решающее правило для диагностики стеноза БС ДПК с принятием решения по заданному экспертами порогу на уровне 0,9. У 134 (61,7 %) пациентов с расширением общего желчного протока диагностировали стеноз БС ДПК, требующий малоинвазивного лечения, направленного на купирование билиарной гипертензии, и были определены показания к эндоскопической папиллосфинктеротомии. В 83 случаях стеноза БС ДПК принято решение отказаться от транспапиллярных вмешательств с последующим наблюдением пациентов. Малоинвазивное лечение с использованием ретроградных и антеградных методик было проведено 134 пациентам. Осложнения отмечены у 6 (4,4 %) больных, что сопоставимо с количеством осложнений при транспапиллярных вмешательствах, выполненных у пациентов без стеноза БС ДПК. При наблюдении за 54 пациентами в течение от одного года до трех лет у 85,2 % пациентов отмечался регресс клинико-лабораторных и инструментальных симптомов желчной гипертензии.

Выводы. Сочетание эндоскопической ультрасонографии с технологиями нечеткой логики, основанной на гибридном искусственном интеллекте, позволило объективизировать диагностику стеноза БС ДПК и оптимизировать показания к транспапиллярным вмешательствам.

Ключевые слова: эндоскопическая ультрасонография, нечеткие решающие правила, стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки, эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Белозеров В.А., Охотников О.И., Корневский Н.А., Прокопов В.А., Григорьев С.Н., Шевякин С.М. Диагностика неопухолевых стенозирующих поражений большого сосочка двенадцатиперстной кишки с применением эндоскопической ультрасонографии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):78–89. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-78-89>

Diagnosis of Non-Tumor Stenosing Lesions of the Major Duodenal Papilla Using Endoscopic Ultrasonography

Vladimir A. Belozеров^{1*}, Oleg I. Okhotnikov^{1,2}, Nikolay A. Korenevskiy³, Vladimir A. Prokopov¹,
Sergey N. Grigoriev¹, Sergey M. Shevyakin¹

¹ Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

² Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

³ Southwest State University, Kursk, Russian Federation

Aim: to evaluate the possibilities of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of benign stenosis of the major duodenal papilla and improve its results, including by identifying and objectifying the criteria of the disease.

Materials and methods. The results of the examination and treatment of 2146 patients treated at the Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital in the period from 2015 to 2022, who underwent transpapillary interventions and/or endoscopic ultrasonography on the basis of the endoscopy department, are presented. A therapeutic and diagnostic algorithm for the management of patients with dilation of the common bile duct has been introduced into clinical practice, based on the developed criteria for stenosis of the major duodenal papilla (MDP), for which endoscopic ultrasonography was used in combination with the methodology of synthesis of hybrid fuzzy decision rules. The algorithm was implemented in a group of patients, which included 217 people.

Results. Using the developed endosonographic criteria for MDP stenosis and the methodology for the synthesis of fuzzy decision rules, a production decision rule for the diagnosis of MDP stenosis was determined with a decision made according to a threshold set by experts at the level of 0.9. Guided by the selected information sources, 134 (61.7 %) patients with dilated common bile duct were diagnosed with MDP stenosis, requiring minimally invasive treatment aimed at relief of biliary hypertension and indications for endoscopic papillosphincterotomy were determined. In 83 cases of MDP stenosis, it was decided to abandon transpapillary interventions with subsequent follow-up of patients. Minimally invasive treatment using retrograde and antegrade techniques was performed in 134 patients. Complications were noted in 6 (4.4 %) patients, which is comparable to the number of complications with transpapillary interventions performed in patients without MDP stenosis. When monitoring 54 patients for one to three years, 85.2 % of patients showed regression of clinical, laboratory and instrumental symptoms of biliary hypertension.

Conclusions. The combination of endoscopic ultrasonography with fuzzy logic technologies based on hybrid artificial intelligence made it possible to objectify the diagnosis of MDP stenosis and optimize indications for transpapillary interventions.

Keywords: endoscopic ultrasonography, fuzzy decision rules, stenosis of the major duodenal papilla, endoscopic papillosphincterotomy

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

For citation: Belozеров V.A., Okhotnikov O.I., Korenevskiy N.A., Prokopov V.A., Grigoriev S.N., Shevyakin S.M. Diagnosis of Non-Tumor Stenosing Lesions of the Major Duodenal Papilla Using Endoscopic Ultrasonography. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):78–89. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-78-89>

Введение

Обструкция внепеченочных желчных протоков, большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БС ДПК) часто сопровождается желчной и панкреатической гипертензией и осложняется механической желтухой, холангитом, острым панкреатитом. Наиболее частой этиологией обструкции является холедохолитиаз, после которого среди доброкачественных причин, приводящих к нарушению проходимости билиарных протоков, второе место занимает стеноз БС ДПК [1, 2]. У больных с патологией панкреатобилиарной зоны частота неопухолевых стенозов БС ДПК достигает 40 % [2–6]. До настоящего времени в клинической практике не выработано стандартизированного подхода к диагностике стеноза БС ДПК, не существует единого диагностического алгоритма и информативных диагностических критериев [7]. Диагностика в основном строится на выявлении вторичных признаков, являющихся следствием патологического процесса, а применяемые методы исследования способны эффективно выявлять факт обструкции, ее уровень, протяженность. Основная трудность заключается в определении характера патологического процесса, что имеет принципиальное значение в выборе

хирургической тактики. Эндоскопическая топическая диагностика, оценка выраженности стеноза и его протяженности затруднена, что объясняет сложность при определении показаний к эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ). Выявление стенозирующего папиллита усложняется широким распространением воспалительных изменений БС ДПК, которые выявляются у большинства больных, страдающих желчнокаменной болезнью (ЖКБ) и панкреатитом. Истинный стеноз БС ДПК маскируется симптомами этих заболеваний, что еще больше затрудняет диагностику.

Общепринятыми диагностическими инструментами периапулярной обструкции служат ультразвуковое исследование (УЗИ), дуоденоскопия, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ). Однако предельно малые размеры исследуемых анатомических структур, часто отсутствие или минимальное количество жидкости в их просвете, воздух в двенадцатиперстной кишке (ДПК) создают значительные трудности для методов лучевой диагностики. В связи с этим дифференциация доброкачественного стеноза БС ДПК часто является сложной задачей [2,

3, 5, 8, 9]. Среди современных методов лучевой диагностики особое место занимает эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), которая позволяет непосредственно визуализировать папиллярную зону ДПК и детально оценить не только состояние терминального отдела общего желчного протока (ОЖП) и БС ДПК, но и всю периапулярную область. По данным различных исследований, точность эндосонографии в диагностике заболеваний БС ДПК составляет 40–96 % [10, 11].

Таким образом, отсутствие четко сформулированных критериев стеноза БС ДПК и единой стратегии его диагностики с использованием ЭУС определяет актуальность исследования.

Цель исследования: оценить возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике доброкачественного стеноза БС ДПК и улучшить ее результаты, в том числе за счет определения и объективизации критериев заболевания.

Материалы и методы

В основу работы положены результаты обследования и лечения 2146 пациентов, госпитализированных в отделения общей хирургии, гнойной хирургии и гастроэнтерологии Курской областной многопрофильной клинической больницы в период с 2015 по 2022 г. Критерием включения в исследование явился факт выполнения ЭУС и транспапиллярных вмешательств по поводу желчной и/или панкреатической гипертензии. Критериями исключения являлась диагностированная очаговая патология поджелудочной железы (ПЖ), опухоли внепеченочных желчных протоков, опухоли БС ДПК и ДПК. На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных обследования общей когорты пациентов изучены признаки стеноза БС ДПК и диагностические возможности ЭУС. По результатам наблюдений в клиническую практику внедрен лечебно-диагностический алгоритм, основой которого явились разработанные критерии стеноза БС ДПК. Из числа пациентов, госпитализированных в 2018–2022 гг., выделена группа больных со стенозом БС ДПК неопухольной этиологии, включающая 217 человек. Возраст больных варьировал от 34 до 72 лет, средний возраст — $64,0 \pm 5,4$ года. Большинство пациентов составили женщины — 55,1 %, мужчин было 44,8 %. Среди этой группы пациентов ЖКБ страдали 155 (71,4 %) человек, у 62 (27,7 %) из которых в различные сроки ранее была выполнена холецистэктомия, не было ЖКБ у 62 (28,6 %) больных.

После комплекса клинических и лабораторных исследований с детализацией анамнестических данных методом обследования первого уровня в силу доступности, неинвазивности и информативности являлось транскутанное УЗИ. Последовательность и набор лечебно-диагностических манипуляций у больных с подозрением на стеноз БС ДПК варьировали в зависимости от результатов ранее

выполненных диагностических исследований, а также рационально объединяли диагностические и лечебные манипуляции в один этап, в частности ЭУС и лечебные транспапиллярные вмешательства. У пациентов с желчной гипертензией и отсутствием видимой причины обструкции по данным транскутанного УЗИ эндосонография в качестве уточняющего метода проведена уже на начальном этапе диагностического поиска, что позволило избежать выполнения менее информативных методов лучевой диагностики, а также диагностической эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии. ЭУС расценивают как метод обследования второй линии после транскутанного УЗИ для диагностики ЖКБ, необъяснимого болевого синдрома в правом подреберье и острого панкреатита неизвестной этиологии [12].

Эндоскопические исследования, в т.ч. транспапиллярные вмешательства, выполнены на базе отделения эндоскопии с видеоинформационной системой Evis Exera II (Olympus, Япония), видеодуоденоскопа TJF-150 и набора эндоскопического инструментария фирм Olympus и Medi-Globe (Германия). Все транспапиллярные вмешательства проведены в рентгенологической операционной с применением мобильного рентгеновского цифрового аппарата с С-образной дугой GE OEC Brivo 785 (General Electric Healthcare, США). ЭУС выполнена с ультразвуковым процессором EU-ME1 (Olympus, Япония), эндосонография — с ультразвуковыми видеогастроскопами GF UM160 с радиальным датчиком и GF UC140P-AL5 с конвексным (Olympus, Япония). Методика проведения эндосонографии соответствовала общепринятой эндосонографии панкреатобилиарной зоны.

Эндосонография включала следующие этапы: визуальный осмотр БС ДПК и парапапиллярной зоны; инструментальную пальпацию БС ДПК; детальное эхосканирование органов гепатопанкреатодуоденальной зоны с акцентом на периапулярную область для исключения патологии смежных органов; эхосканирование сегментов терминального отдела ОЖП. При определении показаний к дуоденоскопии и транспапиллярным вмешательствам по данным ЭУС последние выполняли сразу же, в пределах текущего исследования, сочетая диагностические манипуляции с лечебными. При этом появлялась возможность использовать различные инструменты и проводить пробную канюляцию устья сосочка, получая дополнительную информацию о характере патологического процесса папиллы для определения показаний к ЭПСТ.

Основные задачи визуального осмотра папиллярной области ДПК включали оценку формы ДПК, состояние ее слизистой оболочки, локализации БС ДПК, его размеров, формы, рельефа слизистой, оценку состояния устья, наличие новообразований, морфологическую верификацию обнаруженных изменений, инструментальную пальпацию сосочка, выявление сопутствующей патологии папиллярной

зоны. Эхосканирование с визуальным осмотром и возможностью забора материала для морфологического исследования служит одним из решающих преимуществ ЭУС. Осмотр БС ДПК и парапапиллярной зоны считали возможным проводить эхоэндоскопом без предварительного выполнения дуоденоскопии. В подавляющем большинстве случаев (у 192 (88,5 %) пациентов) анатомические структуры папиллярной области были детально осмотрены. В остальных случаях осмотр папиллярной зоны проводили аппаратами с боковой оптикой, в том числе в рамках того же этапа, заменяя эхоэндоскоп дуоденоскопом. Осмотр проводили как стандартно на «короткой петле» эндоскопа, так и на «длинной петле» при воспалительных изменениях в ДПК с резким утолщением и отеком складок слизистой оболочки у 7 пациентов, с низким расположением БС ДПК — у 6 больных, деформацией ДПК — в 5 случаях, очень малыми размерами сосочка — в 4 случаях, парапапиллярным дивертикулом больших размеров — у 3 больных.

При эхосканировании области БС ДПК акцентировали внимание на размерах сосочка и продольной складки, детально визуализировали сегменты терминального отдела ОЖП, структуру стенки ДПК, эхогенность тканей БС ДПК, констатировали состояние главного панкреатического и внепеченочного желчного протоков, состояние ПЖ и регионарных лимфатических узлов. Во всех случаях выполнялся полный осмотр панкреатобилиарной зоны из всех стандартных позиций эхоэндоскопа. Осмотр перипапиллярной области проводился из луковички ДПК и II отдела ДПК, часто при неоднократном введении и выведении эхоэндоскопа, при этом удерживая в поле зрения сонографическую визуализацию ОЖП и БС ДПК, многократно меняя плоскости сканирования между поперечной и продольной визуализациями указанных структур. Особое внимание обращали на характер расширения протоков и детализацию непосредственно зоны стеноза относительно мышечного слоя стенки ДПК, с оценкой его уровня, протяженности, характера сужения, структуры стенок терминального отдела ОЖП в зоне сужения, содержимого желчных протоков. Для улучшения сонографической визуализации зоны стеноза контакт ультразвукового датчика со стенкой ДПК и БС ДПК обеспечивали введением жидкости в просвет кишки, заменяя баллонную методику, что было особенно эффективно для визуализации малых анатомических структур папиллярной области. При наличии холедохальных дренажей их использовали для заполнения жидкостью желчных протоков. Все это позволило улучшить визуализацию области папиллы в физиологическом состоянии, без компрессии ее баллоном.

Результаты и обсуждение

У всех 217 пациентов была детально осмотрена папиллярная зона и визуализированы БС ДПК

и продольная складка. При визуальном осмотре у 112 (51,6 %) пациентов изменений сосочка выявлено не было. БС ДПК определялся как овальное уплощенное или конусовидное возвышение вблизи продольной и покрывающей поперечной складки на заднемедиальной стенке второго отдела ДПК. При описании формы БС ДПК мы пользовались классификацией, с нашей точки зрения, наиболее практичной в аспекте технических особенностей выполнения транспапиллярных вмешательств. Выделяли полушаровидную (встречается наиболее часто), уплощенную, конусовидную и точечную формы БС ДПК [7, 9]. Хотя в литературе встречается значительно большее разнообразие форм: до 8 и более при описании сосочка [8, 13, 14].

По нашим данным, преобладали плоская и конусовидная формы БС ДПК — 77 (35,5 %) и 68 (31,3 %) больных соответственно. На долю полушаровидной формы пришлось 60 (27,6 %) больных. У оставшихся 12 больных была точечная форма БС ДПК. Эти показатели отличны от средней распространенности форм БС ДПК в популяции, что логично при изучаемой патологии. Средняя протяженность продольной складки по данным визуального осмотра составляла $8,1 \pm 4,2$ мм.

В литературе отсутствует единая терминология хирургической анатомии терминального отдела ОЖП [15]. На основании эндосонографических, рентгенологических, эндоскопических данных, полученных в результате обследования пациентов исследуемой группы, с целью реализации концепции дифференцированного подхода к построению лечебно-диагностического алгоритма при стенозе БС ДПК и четкому определению показаний к малоинвазивному вмешательству, а также определению характера вмешательства считали рациональным деление терминального отдела ОЖП на следующие сегменты: ампулярный (интраампулярный, папиллярный) сегмент, соответствующий отделу желчного протока от устья БС ДПК до мышечного слоя стенки ДПК; интрамуральный, соответствующий части ОЖП в месте его соединения с мышечным слоем стенки ДПК; интрапанкреатический сегмент — участок ОЖП перед прободением стенки ДПК, прилежащий или частично охваченный тканью ПЖ в зависимости от анатомических особенностей. Сегментарное строение терминального отдела ОЖП представлено на рисунке 1.

Такой подход рационален для интерпретации данных ЭУС, которая позволяет детально визуализировать описанные сегменты в их границах, ориентируясь на гипохогенный мышечный слой стенки ДПК, и, соответственно, определять локацию и протяженность патологических изменений. Описанная классификация не противоречит литературным данным [16]. Также такое деление отражено в методических рекомендациях по эндоскопической сфинктеротомии, разработанных Японским обществом гастроэнтерологической эндоскопии (The Japan

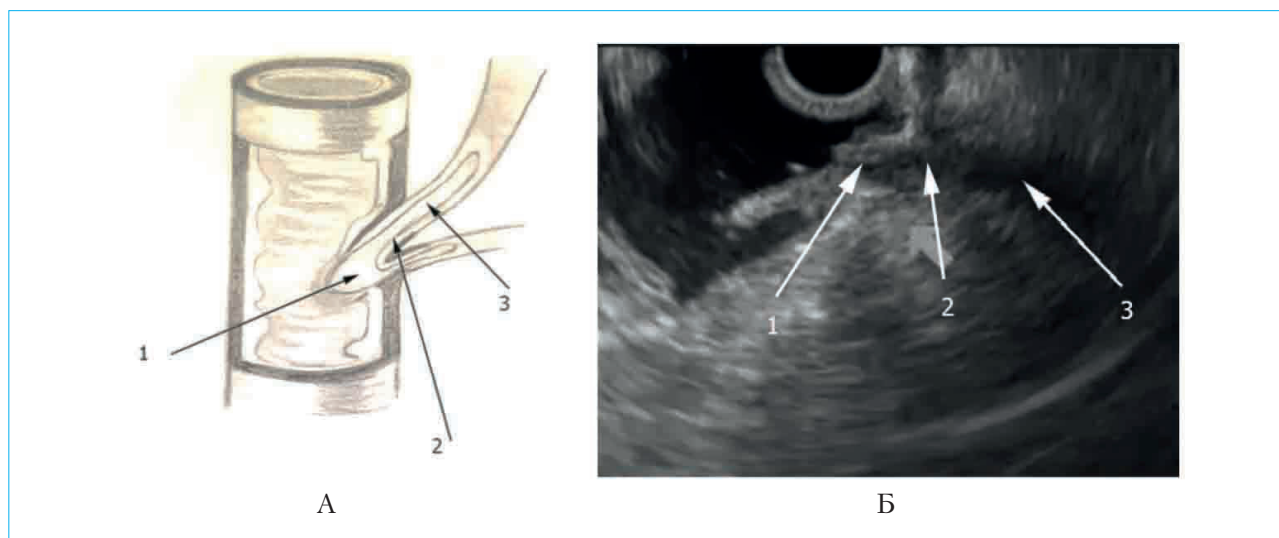


Рисунок 1. Сегментарное строение терминального отдела ОЖП: А — схема; Б — эндосонограмма (1 — ампулярный отдел, 2 — интрамуральный отдел, 3 — интрапанкреатический отдел)

Figure 1. Segmental structure of the terminal part of the common bile duct: А — a scheme; Б — endosonogram (1 — ampullary section, 2 — intramural section, 3 — intrapancreatic section)

Gastroenterological Endoscopy Society, JGES), где употребляется словосочетание «bile duct at the major papilla», корректный перевод которого обозначает «интрапапиллярная часть желчного протока», т.е. из интрамуральной части выделена интраампулярная. Вместе с тем есть и другая точка зрения, заключающаяся в отсутствии достаточных оснований для пересмотра общепринятой классификации анатомических фрагментов ОЖП. Авторы придерживаются общепринятой классификации, предусматривающей выделение супра-, ретродуоденального, интрапанкреатического и интрамурального отделов холедоха без акцентуализации на ампулярный сегмент [6, 17]. Хотя эти же авторы описывают терминальный отдел с выделением не только интрамурального отдела (дуоденальная часть), но и, собственно, БС ДПК [6, 15], что предполагает наличие в нем и участка интраампулярного протока.

Визуально патологические изменения БС ДПК констатированы у 105 (48,4 %) больных. Среди них в подавляющем большинстве случаев преобладало патологическое уменьшение размеров БС ДПК с различными вариантами деформации продольной складки, самого сосочка и плохой визуализацией устья или его визуальным отсутствием — 52 (49,5 %) пациента. На втором месте по частоте оказались доброкачественные одиночные или множественные полиповидные образования в области устья — 30 (28,6 %) пациентов. В 21 (20,0 %) случае отмечено патологическое увеличение размеров сосочка более 1 см. У 11 (10,5 %) пациентов констатированы явления папиллита с отеком и гиперемией слизистой оболочки, а в части случаев слизистая оболочка папиллярной зоны ДПК также была гиперемирована и отечна.

Биопсия была выполнена 72 (33,2 %) больным со стенозом БС ДПК. При этом 96,1 % биоптатов были информативны, что объясняется приоритетом забора материала после ЭПСТ, если она выполнялась. При этом прицельная биопсия из устья БС ДПК была выполнена у 34 (47,2 %) больных, у 38 (52,8 %) — из ампулярной части БС ДПК после выполнения ЭПСТ. Аденоматозная форма хронического папиллита выявлена у 14 (19,4 %) пациентов, аденомиоматозная — у 1 (1,4 %), атрофически-склеротическая — у 10 (13,9 %). Наиболее частым морфологическим заключением являлся папилломатоз БС ДПК, представляющий собой гипертрофию ворсин слизистой оболочки в устье сосочка, являющуюся следствием хронического воспаления — 22 (30,5 %) пациента. Хронические воспалительные изменения различной степени выраженности выявлены у 14 (19,4 %) пациентов. Среди других гистологических заключений установлены гиперпластический полип, рубцовая ткань, воспалительные грануляции, тубулярная, папиллярная и ворсинчатая аденомы.

Следующим этапом при выполнении ЭУС была детальная ультразвуковая визуализация всех анатомических структур этой области, подтверждающая отсутствие другой обструктивной патологии ПЖ, терминального отдела ОЖП, ДПК [18]. При этом ЭУС дает возможность не прибегать к выполнению других визуализирующих методов исследования (КТ, МРТ), что позволяет избежать неоправданного усложнения алгоритма диагностики. Так, в Римских критериях функциональной патологии ЖКТ одним из критериев диагностики функционального расстройства сфинктера Одди панкреатического типа является «негативная

ЭУС», что свидетельствует о высокой его диагностической эффективности [19].

Диагностические критерии стеноза БС ДПК четко не сформулированы [5]. В основе дифференциальной диагностики заболеваний, которые могут привести к рубцовому стенозу БС ДПК (парапапиллярные дивертикулы, полипы БС ДПК, холедохолитиаз, папиллиты), и функциональных нарушений сфинктера Одди лежит комплексный подход, который должен включать в себя клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования пациентов [20]. Основным критерием обструкции желчных протоков на уровне БС ДПК является расширение ОЖП. При этом возникает вопрос о величине пограничного диаметра ОЖП, свидетельствующего о нарушении желчеоттока [20]. Сообщается, что даже незначительное расширение ОЖП все же не является вариантом нормы, а может быть симптомом заболевания — стеноза БС ДПК [7]. Есть и альтернативные суждения, свидетельствующие о дилатации желчных протоков вследствие дисфункции желчевыделительной системы при воспалении и утрате резервуарной функции желчного пузыря [21]. Диаметр желчного протока зависит от возраста, индекса массы тела, приема лекарственных препаратов и заболеваний органов панкреатобилиарной зоны [22]. Диагноз папиллостеноза устанавливается «от противного»: только полная уверенность в отсутствии другой обструктивной патологии БС ДПК делает правомочным диагнозом папиллостеноз [8].

Визуальными признаками стеноза БС ДПК в исследуемой группе явились: аномальное увеличение или уменьшение размеров сосочка, деформация продольной складки, полное отсутствие или малая выраженность продольной складки, отсутствие четко выраженного устья БС ДПК, эпителиальные разрастания в области устья. При инструментальной пальпации и пробной канюляции различными инструментами признаками стеноза считали: повышенную плотность сосочка и «соскальзывание» инструментов, затруднение канюляции устья, отсутствие свободной подвижности струны папиллотомы при канюляции устья в случае выполнении дуоденоскопии.

Информативные ультразвуковые критерии стеноза БС ДПК отражены в таблице. При выполнении эндосонографии получены следующие результаты. Диаметр ОЖП в исследуемой группе варьировал в пределах $13,2 \pm 4,2$ мм. Холедохолитиаз выявлен в 41 (18,9 %) случае у пациентов, страдающих ЖКБ. Рыхлые конкременты и билиарный сладж обнаружены еще у 34 (15,7 %) больных; с учетом всех диагностированных гиперэхогенных включений общего желчного протока, в том числе размеры которых составляли не более 2 мм, доля больных с неоднородным содержимым желчных протоков достигает 46,0 %. Это подтверждается данными литературы, свидетельствующими о высокой чувствительности ЭУС в диагностике холедохолитиаза [5], высокое

разрешение в отдельных случаях позволяет визуализировать даже отдельные кристаллы желчных кислот [23, 24]. Гиперпластический вариант стенозирующего папиллита с увеличением БС ДПК в размерах выявлен в 20 (9,2 %) случаях. Прямые эндосонографические критерии склерозирующего папиллита — суженный сегмент терминального отдела холедоха; утолщенные стенки БС ДПК (подчеркнутая слоистость с преобладанием гиперэхогенных сигналов) — выявлены у 41 (18,9 %) пациента.

Эластичность терминального отдела ОЖП оценивали по его сократительной активности. В литературе это явление описано, как «игра сфинктерного аппарата» [16] или сократительная способность в зоне замыкающих терминальных сфинктеров [25]. При фиброзно-склеротическом процессе сократительная способность сохранена, но значительно снижена. При ЭУС визуализируется многократное активное изменение диаметра и формы просвета терминального отдела холедоха на интересующем исследователем уровне, при этом объектом сравнения являлась перистальтика ДПК. Изменения диаметра и формы просвета терминального отдела наиболее четко возможно проследить при использовании конвексного датчика при поперечном сканировании в положении дистального конца эхоэндоскопа во втором отделе ДПК на уровне БС ДПК (рис. 2).

Работу сфинктерного аппарата удалось визуализировать у большинства пациентов исследуемой группы — 163 (75,1 %), а уверенно констатировать снижение или отсутствие сократительной способности терминального отдела холедоха на уровне стенозированного сегмента — у 72 (44,2 %) больных.

При выполнении ЭПСТ общеизвестными анатомическими ориентирами, регламентирующими протяженность разреза, являются форма БС ДПК и размеры продольной складки, а также локализация поперечной складки [6, 16, 26]. Однако формирование продольной складки может быть обусловлено не только терминальным отделом ОЖП, но и лимфатическими узлами [6]. При этом следует учитывать, что верхняя граница продольной складки не всегда может являться надежным анатомическим ориентиром для определения протяженности папиллярного сегмента и длине папиллотомического разреза [27]. В связи с вышесказанным уточнение границ и протяженности сегментов терминального отдела общего желчного протока при эндосонографии, а также сопоставление их с эндоскопическими ориентирами имеет большое практическое значение для точной топической диагностики патологии БС ДПК, прогнозировании протяженности разреза при папиллотомии и определении вариантов малоинвазивных вмешательств. Для точной топической диагностики важны:

- выполнение исследования с использованием внутривенной седации;
- использование эхоэндоскопа с конвексным датчиком, позволяющим получить детальную

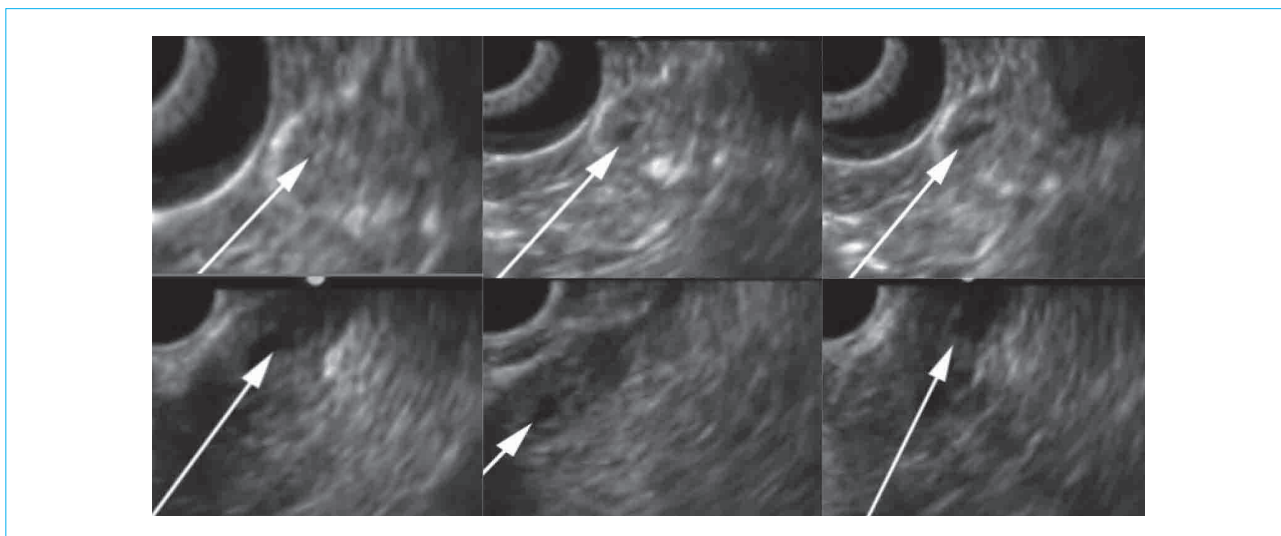


Рисунок 2. Оценка эластичности терминального отдела ОЖП: на серии эндосонограмм визуализируется ампулярный сегмент терминального отдела холедоха (обозначен стрелками) с многократным изменением диаметра и формы просвета

Figure 2. Assessment of the elasticity of the terminal portion of the common bile duct: on a series of endosonograms, the ampullary segment of the terminal portion of the common bile duct (indicated by arrows) is visualized with multiple changes in the diameter and shape of the lumen

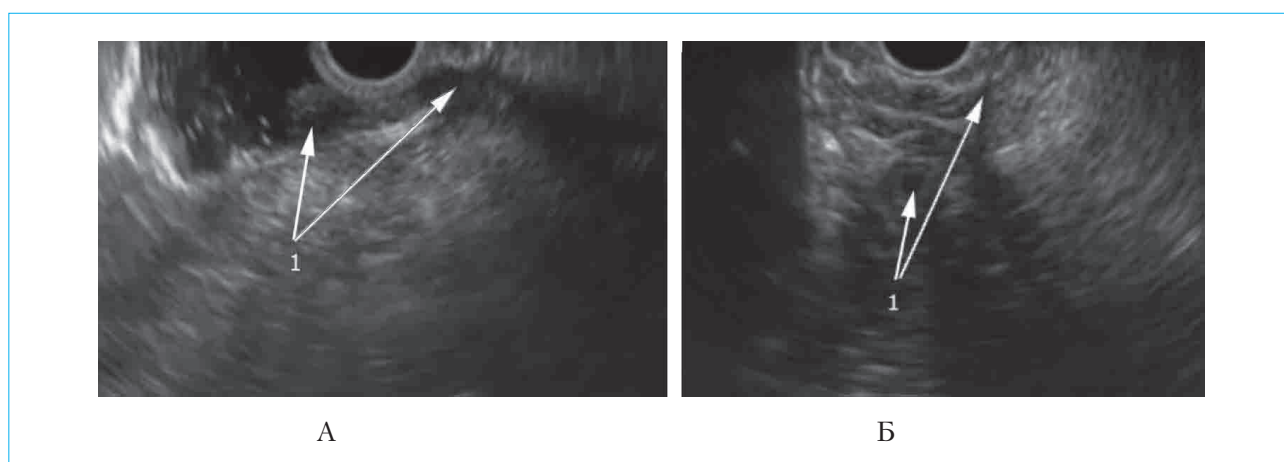


Рисунок 3. Оценка протяженности ампулярного сегмента терминального отдела общего желчного протока: А – продольный скан; Б – поперечный скан (1 – стрелками обозначена протяженность ампулярного сегмента)

Figure 3. Assessment of the length of the ampullary segment of the terminal part of the common bile duct: А – longitudinal scan; Б – transverse scan (1 – arrows indicate the length of the ampullary segment)

совместную визуализацию сегментов терминального отдела и мышечного слоя ДПК в одном скане;

- комбинирование баллонной методики эндоскопии и методики заполнения ДПК жидкостью;
- оценка протяженности ампулярного сегмента терминального отдела ОЖП в продольных и поперечных сканах, результаты которых должны быть сопоставимы (рис. 3).

При определении локализации стеноза БС ДПК ориентировались на прямые сонографические

признаки, уровень расширения желчных протоков, сократительную активность терминального отдела ОЖП, визуальные эндоскопические признаки, результаты инструментальной «пальпации». В подавляющем большинстве случаев у 133 (61,3 %) пациентов имел место локальный стеноз в пределах ампулярного сегмента, при этом устье БС ДПК оставалось свободным. ОЖП при этом был расширен до интрамурального отдела. Сонографически изменений интрамурального отдела не было,

Таблица. Информативные критерии стеноза БС ДПК с диагностическими коэффициентами уверенности

Table. Informative criteria for MDP stenosis with diagnostic confidence coefficients

Признак <i>Feature</i>	Описание признака <i>Description of the feature</i>	Коэффициент уверенности <i>Confidence coefficient</i>
X1	Расширение общего желчного протока свыше 12 мм <i>Expansion of the common bile duct over 12 mm</i>	0,6
X2	Расширение общего желчного протока до 9 мм <i>Expansion of the common bile duct over 9 mm</i>	0,55
X3	Визуализация нитевидных сегментов терминального отдела общего желчного протока, следующих за супрастенотическим расширением <i>Visualization of threadlike segments of the terminal part of the common bile duct following suprastenotic expansion</i>	0,75
X4	Сегментарное утолщение стенок ампулярного отдела БС ДПК с формированием подчеркнутой слоистой структуры смешанной эхогенности или с преобладанием гиперэхогенных сигналов <i>Segmental thickening of the walls of the ampullary part of the MDP with the formation of an accentuated layered structure of mixed echogenicity or with the predominance of hyperechoic signals</i>	0,75
X5	Снижение эластичности терминального отдела общего желчного протока <i>Decreased elasticity of the terminal part of the common bile duct</i>	0,65
X6	Плавный контур сужения протока к зоне стеноза <i>Smooth contour of the narrowing of the duct to the stenosis zone</i>	0,45
X7	Патологическое уменьшение размеров БС ДПК с различными вариантами деформации продольной складки <i>Pathological reduction in the size of the MDP with various variants of deformation of the longitudinal fold</i>	0,45
X8	Однородный гипоэхогенный увеличенный БС ДПК, размеры которого не превышают 1 см <i>Homogeneous hypoechoic enlarged MDP, the dimensions of which do not exceed 1 cm</i>	0,35
X9	Наличие билиарного сладжа <i>Presence of biliary sludge</i>	0,30
X10	Полиповидные образования в области устья <i>Polypoid formations in the mouth area</i>	0,35
X11	Папиллит без изменения размеров БС ДПК <i>Papillitis without changing the size of MDP</i>	0,25

Примечание: БС ДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки.

Note: MDP – major duodenal papilla.

сократительная активность интрамурального отдела была сохранена. Локальный ампулярный стеноз, распространяющийся от устья БС ДПК, имел место у 20 (9,2 %) пациентов. Устье при этом канюлировать не удавалось, а у 12 больных оно не дифференцировалось. Протяженный ампулярный стеноз с распространением до интрамурального отдела констатирован у 18 (8,3 %). При этом, помимо визуализации прямых признаков стеноза, отмечалось снижение или отсутствие сократимости в области интрамурального отдела ОЖП. Стеноз БС ДПК с распространением стриктуры на интрапанкреатический

отдел выявлен у 21 (9,7 %) больного. Основным его признаком была видимая при ЭУС конусовидного вида стриктура с супрастенотическим расширением. У 25 (11,5 %) больных убедительно определить локализацию и протяженность не представлялось возможным, в основном из-за малых размеров БС ДПК и продольной складки, выраженной перистальтики, нечеткой визуализации папиллярной зоны из-за отчетных изменений стенки ДПК и др.

Анализ признаков стеноза БС ДПК показал, что они характеризуются разнородным описанием. Надежный диагноз устанавливается только

по совокупности признаков, для каждого из которых в отдельности невозможно установить достоверных связей с папиллостенозом. В соответствии с рекомендациями [28–30] для получения диагностического решающего правила целесообразно использовать методологию синтеза гибридных нечетких решающих правил (МСГНРП), в соответствии с которой для полученной структуры данных базовым элементом диагностических моделей являются коэффициенты уверенности в диагнозе «стеноз БС ДПК», полученные методом экспертного оценивания для каждого информативного признака. В таблице приведены информативные признаки с соответствующими коэффициентами уверенности, полученными с использованием МСГНРП при работе экспертов по методу Дельфи.

Прямые признаки стеноза БС ДПК (X3, X4) показаны на рисунках 4 и 5.

С учетом необходимости предварительного исключения ряда диагнозов и свойств выбранных информативных признаков получено нечеткое продукционное диагностическое правило:

ЕСЛИ [HEQ1 ИЛИ HEQ2 ИЛИ, ..., ИЛИ HEQn] ТО {S(i + 1) = S(i) + KU(i + 1) [1 – S(i)]}; ИНАЧЕ (S = 0),

где Q1, Q2, ..., Qn – исключаемые диагнозы; S(i) – уверенность в стенозе БС ДПК на i-том шаге расчетов; KU(i+1) – коэффициент уверенности в искомом диагнозе для информативного признака с номером (i+1); S(1) = KU(1).

К исключаемым диагнозам относится патология периапулярной локализации, вызывающая обструкцию ОЖП: Q1 – опухоли поджелудочной железы; Q2 – очаговые формы хронического панкреатита; Q3 – опухоли ОЖП; Q4 – доброкачественные стриктуры ОЖП; Q5 – экстрахоледохеальная обструктивная патология (опухоли забрюшинной локализации, лимфоузлы, кисты и др.); Q6 – опухоли БС ДПК; Q7 – парапапиллярный дивертикул; Q8 – опухоли ДПК; Q9 – деформация ДПК (язвенная, послеоперационная и др.).

При математическом моделировании для полученных частных коэффициентов уверенности при максимальных их значениях уверенность в правильной классификации по классу «стеноз БС ДПК» превышает величину 0,99, а для наиболее часто встречающихся значений информативных признаков – 0,92.

По наиболее часто встречающимся значениям информативных признаков уверенность в правильной классификации по классу «стеноз БС ДПК» превышает 0,90. Данную величину считали порогом срабатывания решающего правила. Всем пациентам, вошедшим в группу с достоверными критериями стеноза БС ДПК и порогом срабатывания решающего правила свыше 0,90, определены показания к малоинвазивному лечению.

Транспапиллярные вмешательства выполнены у 134 (61,7 %) пациентов со стенозом БС ДПК.

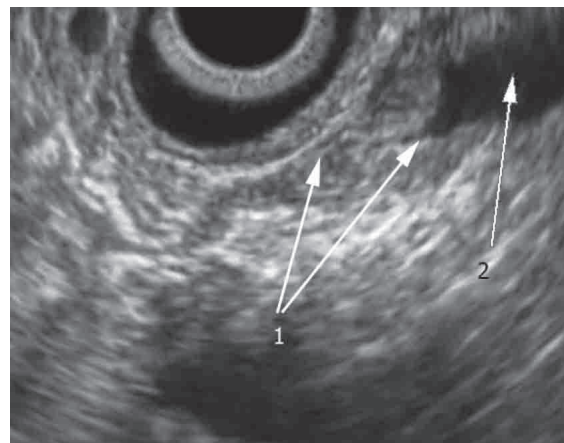


Рисунок 4. Нитевидный сегмент терминального отдела общего желчного протока, следующий за супрастенотическим расширением (признак X3): 1 – нитевидный сегмент, 2 – супрастенотическое расширение холедоха

Figure 4. Threadlike segment of the terminal part of the common bile duct, following the suprastenotic dilatation (X3): 1 – threadlike segment, 2 – suprastenotic dilatation of the common bile duct

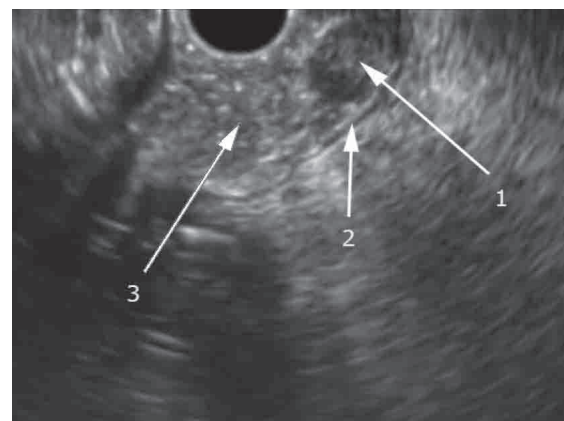


Рисунок 5. Сегментарное утолщение стенок ампулярного отдела БС ДПК с формированием подчеркнутой слоистой структуры смешанной эхогенности или с преобладанием гиперэхогенных сигналов (признак X4): 1 – БС ДПК, 2 – мышечный слой ДПК, 3 – просвет ДПК

Figure 5. Segmental thickening of the walls of the ampullary portion of the major duodenal papilla with the formation of an accentuated layered structure of mixed echogenicity or with a predominance of hyperechoic signals (X4): 1 – major duodenal papilla, 2 – muscular layer of the duodenum, 3 – duodenal lumen

Подтверждением корректности диагностики стеноза БС ДПК считали результаты ретроградной и антеградной холангиографии, ЭПСТ, инструментальной ревизии желчных протоков, морфологического исследования биопсийного материала. Основным ультразвуковым признаком успешного разрешения стеноза считали уменьшение диаметра ОЖП не менее чем на 20–30 % при контрольном исследовании начиная с третьих суток после вмешательства. Принципиальных противоречий и расхождений данных ЭУС и результатов малоинвазивного лечения не было. Осложнения отмечены у 6 (4,4 %) больных, что сопоставимо с количеством осложнений при транспапиллярных вмешательствах, выполненных у пациентов без стеноза БС ДПК. В одном случае констатирована ретродуоденальная перфорация ДПК, в двух случаях — кровотечение из папиллотомной раны, потребовавшее применения повторной эндоскопической гемостаза, в трех случаях — острый панкреатит различной степени тяжести.

У 39 (72,2 %) пациентов из 54 наблюдаемых в течение от одного года до трех лет после папиллотомии отмечали практически полный регресс

клинических симптомов (болевого синдрома билиарного и/или панкреатического характера), а еще у 7 пациентов — значительное снижение интенсивности и частоты возникновения болей, что свидетельствует о правильно установленном диагнозе и определении показаний к ЭПСТ.

Заключение

Разработанные критерии стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки в сочетании с методологией синтеза гибридных нечетких решающих правил позволяют объективизировать диагностику этой патологии и обоснованно уточнить показания к транспапиллярным вмешательствам. Применение эндоскопической ультрасонографии, а также интеграция методов нечеткой логики в комплекс диагностических мероприятий у больных с неопухолевым стенозом большого сосочка двенадцатиперстной кишки позволяет вывести диагностику этой патологии на качественно новый уровень, получать объективную информацию об особенностях анатомии терминального отдела общего желчного протока уже на дооперационном неинвазивном этапе.

Литература / References

1. Меджидов Р.Т., Султанова Р.С., Караева А.К. Лучевая навигация в диагностике obstructивных заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2020;8(1(27)):37–46. [Medzhidov R.T., Sultanova R.S., Karaeva A.K. Radiation navigation in the diagnosis of obstructive diseases of the hepatopancreatoduodenal zone. *Clinical and experimental surgery. Petrovsky Journal*. 2020;8(1(27)):37–46. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-37-46
2. Ермаков Е.А., Лищенко А.Н. Диагностика стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки у больных с холедохолитиазом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2007;166(4):80–3. [Ermakov E.A., Lishchenko A.N. Diagnostics of stenosis of the major duodenal papilla in patients with choledocholithiasis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2007;166(4):80–3. (In Russ.)].
3. Левченко Н.В., Хрячков В.В., Шавалиев Р.Р., Кулицин Д.П. Лечение малоинвазивным способом доброкачественного стеноза большого дуоденального сосочка. *Медицинский совет*. 2018;14:118–23. [Levchenko N.V., Khrachkov V.V., Shavaliyev R.R., Kislitsyn D.P. Treatment with a mini-invasive method of the major duodenal papilla. *Medical Council*. 2018;14:118–23. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-14-118-123
4. Похабова Е.Ю., Будзинский А.А., Белова Г.В., Коваленко Т.В., Краснова Т.В., Богданова Е.Г. и др. Новый взгляд на проблему неопухолевого стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Результаты проспективного исследования. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012;171(4):17–9. [Pokhabova E.Yu., Budzinsky A.A., Belova G.V., Kovalenko T.V., Krasnova T.V., Bogdanova E.G., et al. A new view on the problem of nonneoplastic stenosis of the major duodenal papilla. Results of a prospective investigation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2012;171(4):17–9. (In Russ.)].
5. Похабова Е.Ю., Белова Г.В. Современный взгляд на неопухолевые стенозирующие поражения БДС — этиология и патогенез, возможности диагностики. Систематический обзор. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;6:69–75. [Pokhabova E.Yu., Belova G.V. A modern look at benign stenosing lesions. Etiology and pathogenesis of diagnostic capabilities. A systematic review. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2012;6:69–75. (In Russ.)].
6. Эктов П.В. Анатомо-функциональное обоснование хирургического лечения доброкачественных заболеваний холедоходуоденального соединения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. [Ektov P.V. Anatomical and functional justification of surgical treatment of benign diseases of the choledochodenal junction: *Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 1988. (In Russ.)].
7. Похабова Е.Ю. Обоснование выбора метода неопухолевого стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Pokhabova E.Yu. Justification of the choice of the method of non-tumor stenosis of the large papilla of the duodenum: *Cand. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 2012. (In Russ.)].
8. Солоднина Е.Н. Эндоскопическое ультразвуковое исследование в диагностике хирургических заболеваний органов панкреатобилиарной зоны: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. [Solodnina E.N. Endoscopic ultrasound examination in the diagnosis of surgical diseases of the pancreatobiliary zone: *Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 2016. (In Russ.)].
9. Kim T.U., Kim S., Lee J.W., Woo S.K., Lee T.H., Choo K.S., et al. Ampulla of Vater: comprehensive anatomy, MR imaging of pathologic conditions, and correlation with endoscopy. *Eur J Radiol*. 2008;66(1):48–64. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.04.005
10. Старков Ю.Г., Солоднина Е.Н., Шишин К.В., Плотникова Л.С., Кобесова Т.А., Дубова Е.А. Эндоскопическая диагностика заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009;6:10–6. [Starkov Yu.G., Solodnina E.N., Shishin K.V., Plotnikova L.S., Kobesova T.A., Dubova E.A. Ultrasound diagnostics of the hepatobiliary and pancreas diseases. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2009;6:10–6. (In Russ.)].

11. Giovannini M., Hookey L.C., Bories E., Pesenti C., Monges G., Delpero J.R. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy*. 2006;38(4):344–8. DOI: 10.1055/s-2006-925158
12. Hawes R.H., Fockens P. Endosonography. Elsevier Inc., 2006.
13. Денисов С.Д., Коваленко В.В. Анатомическая характеристика рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки человека. *Медицинские новости*. 2013;11:11–5. [Denisov S.D., Kovalenko V.V. Anatomical characteristic of human duodenum's relief of mucosa. *Meditsinskie novosti*. 2013;11:11–5. (In Russ.)].
14. Коваленко В.В., Денисов С.Д., Лjubetskaya A.П. Вариантная анатомия большого сосочка двенадцатиперстной кишки человека. *Медицинский журнал*. 2016;4(58):105–9. [Kovalenko V.V., Denisov S.D., Ljubetskaya A.P. Alternative anatomy of the large duodenal papilla of the person. *Medical Journal*. 2016;4(58):105–9. (In Russ.)].
15. Пацырев Ю.М., Галлингер Ю.И. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта. М.: Медицина, 1984. [Pantsyrev Yu.M., Gallinger Yu.I. Surgical endoscopy of the gastrointestinal tract. Moscow: Meditsina, 1984. (In Russ.)].
16. Балалыкин А.С., Балалыкин В.Д., Гвоздик В.В., Амеличкин М.А., Лебедев С.В., Муцуров Х.С. и др. Дискуссионные вопросы хирургических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки. *Анналы хирургической гепатологии*. 2007;12(4):45–53. [Balalikhin A.S., Balalikhin V.D., Gvozdkh V.V., Amelichkin M.A., Lebedev S.V., Mutsurov Kh.S., et al. Disputable questions of papilla Vateri surgery. *Annals of HPB Surgery*. 2007;12(4):45–53. (In Russ.)].
17. Манцеров М.П. Инструментальная диагностика и малоинвазивное эндоскопическое лечение патологических изменений фатеральной зоны, прогноз и профилактика осложнений: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Mantserov M.P. Instrumental diagnostics and minimally invasive endoscopic treatment of pathological changes in the fatal zone, prognosis and prevention of complications: *Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 2008. (In Russ.)].
18. Шаповальянц С.Г., Будзинский С.А., Федоров Е.Д., Бордииков М.В., Захарова М.А. Современные подходы к лечению осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(2):74–87. [Sharovaliyants S.G., Budzinskiy S.A., Fedorov E.D., Bordikov M.V., Zakharova M.A. Current approaches to the treatment of complications of endoscopic transpapillary interventions. *Annals of HPB Surgery*. 2019;24(2):74–87. (In Russ.)]. DOI: 10.16931/1995-5464.2019274-87
19. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Грищенко Т.А., Хайретдинов Р.К. Функциональные гастродуоденальные расстройства: обзор положений римского консенсуса IV. *Наука и инновации в медицине*. 2018;3(11):11–6. [Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gritsenko T.A., Khairetdinov R.K. Functional gastroduodenal disorders: Review provisions IV Rome consensus. *Science & Innovations in Medicine*. 2018;3(11):11–6. (In Russ.)].
20. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Сямарева Т.А., Дужева Т.Г., Зверева А.А. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллостеноза. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(2):21–4. [Kotovskiy A.E., Glebov K.G., Syumareva T.A., Dyuzheva T.G., Zvereva A.A. Endoscopic methods of diagnostics and treatment of papillostenosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;175(2):21–4. (In Russ.)].
21. Миронов В.И. Синдром желчной гипертензии и его роль при патологических состояниях билиопанкреатодуоденальной зоны. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2000;23(4):10–6. [Mironov V.I. Syndrome of biliary hypertension and its role in pathologic conditions of biliopancreatoduodenal zone. *Baikal Medical Journal*. 2000;23(4):10–6. (In Russ.)].
22. Sousa M., Fernandes S., Proença L., Fernandes C., Silva J., Gomes A.C., et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasonography for dilation of common bile duct of indeterminate cause. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(10):757–9. DOI: 10.17235/reed.2019.6278/2019
23. Chen C.H., Yang C.C., Yeh Y.H., Yang T., Chung T.C. Endosonography for suspected obstructive jaundice with no definite pathology on ultrasonography. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(9):820–8. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.09.005
24. Fusaroli P., Kypraios D., Caletti G., Eloubeidi M.A. Pancreatico-biliary endoscopic ultrasound: A systematic review of the levels of evidence, performance and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2012;18(32):4243–56. DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4243
25. Шулешиова А.Г. Заболевания большого дуоденального сосочка в общей структуре патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны — диагностика, эндоскопические методы лечения и их результаты: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Shuleshova A.G. Diseases of the large duodenal papilla in the general structure of pathology of the organs of the hepatopancreatoduodenal zone — diagnostics, endoscopic methods of treatment and their results: *Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 2008. (In Russ.)].
26. Балалыкин А.С., Гвоздик В.В., Амеличкин М.А., Амеличкин В.В., Балалыкин Д.А., Малаханов С.Н. и др. Актуальные вопросы чреспапиллярной эндоскопической хирургии. *Московский хирургический журнал*. 2008;3(3):3–11. [Balalikhin A.S., Gvozdkh V.V., Amelichkin M.A., Gvozdkh V.V., Balalikhin D.A., Malakhanov S.N., et al. Current issues in transpapillary endoscopic surgery. *Moscow Surgical Journal*. 2008;3(3):3–11. (In Russ.)].
27. Ryozaawa S., Itoi T., Katanuma A., Okabe Y., Kato H., Horaguchi J., et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for endoscopic sphincterotomy. *Dig Endosc*. 2018;30(2):149–73. DOI: 10.1111/den.13001
28. Белозеров В.А., Охотников О.И., Корневский Н.А., Григорьев С.Н. Дифференциальная диагностика очаговых образований поджелудочной железы по данным эндоскопической ультрасонографии на основе анализа текстуры и с использованием нечетких математических моделей. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(3):64–73. [Belozеров V.A., Okhotnikov O.I., Korenevskiy N.A., Grigorev S.N. Differential diagnostics focal pancreatic masses based on the analysis of the echographic texture of endosonograms using fuzzy mathematical models. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021;4(3):64–73. (In Russ.)]. DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-64-73
29. Корневский Н.А., Аксенов В.В., Родионова С.Н., Гонтарев С.Н., Лазурина Л.П., Сафронов Р.И. Метод комплексной оценки уровня информативности классификационных признаков в условиях нечеткой структуры данных. Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. *Медицинское приборостроение*. 2022;12(3):80–96. [Korenevskiy N.A., Aksenov V.V., Rodionova S.N., Gontarev S.N., Lazurina L.P., Safronov R.I. Method of complex assessment of the level of information content of classification features in the conditions of fuzzy data structure. Proceedings of the Southwest State University. Series: Control, Computer Engineering, Information Science. *Medical Instruments Engineering*. 2022;12(3):80–96. (In Russ.)]. DOI: 10.21869/2223-1536-2022-12-3-80-96
30. Корневский Н.А., Родионова С.Н., Хрипина И.И. Методология синтеза гибридных нечетких решающих правил для медицинских интеллектуальных систем поддержки принятия решений. *Старый Оскол*: ТНТ, 2019. [Korenevskiy N.A., Rodionova S.N., Khripina I.I. Methodology for the synthesis of hybrid fuzzy decision rules for medical intelligent decision support systems. *Stariy Oskol: TNT Publ.*, 2019. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Белозеров Владимир Анатольевич* — кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области.
Контактная информация: b9102107495@yandex.ru;
305004, г. Курск, ул. Сумская, 45а.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2028-746X>

Охотников Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии Института непрерывного образования, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет».
Контактная информация: oleg_okhotnikov@mail.ru;
305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6685-3183>

Корневский Николай Алексеевич — доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет».
Контактная информация: kstu-bmi@yandex.ru;
305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2048-0956>

Прокопов Владимир Афанасьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области.
Контактная информация: kokb4712359541@yandex.ru;
305004, г. Курск, ул. Сумская, 45а.
ORCID: <https://orcid.org/>

Григорьев Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гнойной хирургии, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области.
Контактная информация: sng-kursk75@mail.ru;
305004, г. Курск, ул. Сумская, 45а.
ORCID: <https://orcid.org/>

Шевякин Сергей Михайлович — кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области.
Контактная информация: kokb4712359541@yandex.ru;
305004, г. Курск, ул. Сумская, 45а.
ORCID: <https://orcid.org/>

Information about the authors

Vladimir A. Belozеров* — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Endoscopy, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.
Contact information: b9102107495@yandex.ru;
305035, Kursk, Sumsкая str., 45a.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2028-746X>

Oleg I. Okhotnikov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital; Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University.
Contact information: oleg_okhotnikov@mail.ru;
305008, Kursk, Karla Marksa str., 3.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6685-3183>

Nikolay A. Korenevskiy — Dr. Sci. (Tech.), Professor, Head of the Department of Biomedical Engineering, Southwest State University.
Contact information: kstu-bmi@yandex.ru;
305040, Kursk, 50 let Oktyabrya str., 94.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2048-0956>

Vladimir A. Prokopov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.
Contact information: kokb4712359541@yandex.ru;
305035, Kursk, Sumsкая str., 45a.
ORCID: <https://orcid.org/>

Sergey N. Grigoriev — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Purulent Surgery, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.
Contact information: sng-kursk75@mail.ru;
305035, Kursk, Sumsкая str., 45a.
ORCID: <https://orcid.org/>

Sergei M. Shevyakin — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Endoscopy, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.
Contact information: kokb4712359541@yandex.ru;
305035, Kursk, Sumsкая str., 45a.
ORCID: <https://orcid.org/>

Поступила: 24.06.2023 Принята: 22.01.2024 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 24.06.2023 Accepted: 22.01.2024 Published: 30.06.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-78-89>
UDC 616.342-072.1



Diagnosis of Non-Tumor Stenosing Lesions of the Major Duodenal Papilla Using Endoscopic Ultrasonography

Vladimir A. Belozеров^{1*}, Oleg I. Okhotnikov^{1,2}, Nikolay A. Korenevskiy³,
Vladimir A. Prokopov¹, Sergey N. Grigoriev¹, Sergey M. Shevyakin¹

¹ Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital, Kursk, Russian Federation

² Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

³ Southwest State University, Kursk, Russian Federation

Aim: to evaluate the possibilities of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of benign stenosis of the major duodenal papilla and improve its results, including by identifying and objectifying the criteria of the disease.

Materials and methods. The results of the examination and treatment of 2146 patients treated at the Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital in the period from 2015 to 2022, who underwent transpapillary interventions and/or endoscopic ultrasonography on the basis of the endoscopy department, are presented. A therapeutic and diagnostic algorithm for the management of patients with dilation of the common bile duct has been introduced into clinical practice, based on the developed criteria for stenosis of the major duodenal papilla (MDP), for which endoscopic ultrasonography was used in combination with the methodology of synthesis of hybrid fuzzy decision rules. The algorithm was implemented in a group of patients, which included 217 people.

Results. Using the developed endosonographic criteria for MDP stenosis and the methodology for the synthesis of fuzzy decision rules, a production decision rule for the diagnosis of MDP stenosis was determined with a decision made according to a threshold set by experts at the level of 0.9. Guided by the selected information sources, 134 (61.7 %) patients with dilated common bile duct were diagnosed with MDP stenosis, requiring minimally invasive treatment aimed at relief of biliary hypertension and indications for endoscopic papillosphincterotomy were determined. In 83 cases of MDP stenosis, it was decided to abandon transpapillary interventions with subsequent follow-up of patients. Minimally invasive treatment using retrograde and antegrade techniques was performed in 134 patients. Complications were noted in 6 (4.4 %) patients, which is comparable to the number of complications with transpapillary interventions performed in patients without MDP stenosis. When monitoring 54 patients for one to three years, 85.2 % of patients showed regression of clinical, laboratory and instrumental symptoms of biliary hypertension.

Conclusions. The combination of endoscopic ultrasonography with fuzzy logic technologies based on hybrid artificial intelligence made it possible to objectify the diagnosis of MDP stenosis and optimize indications for transpapillary interventions.

Keywords: endoscopic ultrasonography, fuzzy decision rules, stenosis of the major duodenal papilla, endoscopic papillosphincterotomy

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

For citation: Belozеров V.A., Okhotnikov O.I., Korenevskiy N.A., Prokopov V.A., Grigoriev S.N., Shevyakin S.M. Diagnosis of Non-Tumor Stenosing Lesions of the Major Duodenal Papilla Using Endoscopic Ultrasonography. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):78–89. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-78-89>

Диагностика неопухолевых стенозирующих поражений большого сосочка двенадцатиперстной кишки с применением эндоскопической ультрасонографии

В.А. Белозеров^{1*}, О.И. Охотников^{1,2}, Н.А. Корневский³, В.А. Прокопов¹, С.Н. Григорьев¹, С.М. Шевякин¹

¹ КОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области, Курск, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», Курск, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет», Курск, Российская Федерация

Цель: оценить возможности эндоскопической ультрасонографии в диагностике доброкачественного стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки и улучшить ее результаты, в том числе за счет определения и объективизации критериев заболевания.

Материалы и методы. Представлены результаты обследования и лечения 2146 пациентов, лечившихся в Курской областной многопрофильной клинической больнице в период с 2015 по 2022 г., которым на базе отделения эндоскопии выполнены транспапиллярные вмешательства и/или эндоскопическая ультрасонография. В клиническую практику внедрен лечебно-диагностический алгоритм ведения пациентов с расширением общего желчного протока, основой которого явились разработанные критерии стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки (БС ДПК), для определения которых использовалась эндоскопическая ультрасонография в сочетании с методологией синтеза гибридных нечетких решающих правил. Алгоритм реализован в группе пациентов, которая включала 217 человек.

Результаты исследования. Используя разработанные эндосонаографические критерии стеноза БС ДПК и методологию синтеза нечетких решающих правил, авторы определили продукционное решающее правило для диагностики стеноза БС ДПК с принятием решения по заданному экспертами порогу на уровне 0,9. У 134 (61,7 %) пациентов с расширением общего желчного протока диагностировали стеноз БС ДПК, требующий малоинвазивного лечения, направленного на купирование билиарной гипертензии, и были определены показания к эндоскопической папиллосфинктеротомии. В 83 случаях стеноза БС ДПК принято решение отказаться от транспапиллярных вмешательств с последующим наблюдением пациентов. Малоинвазивное лечение с использованием ретроградных и антеградных методик было проведено 134 пациентам. Осложнения отмечены у 6 (4,4 %) больных, что сопоставимо с количеством осложнений при транспапиллярных вмешательствах, выполненных у пациентов без стеноза БС ДПК. При наблюдении за 54 пациентами в течение от одного года до трех лет у 85,2 % пациентов отмечался регресс клинко-лабораторных и инструментальных симптомов желчной гипертензии.

Выводы. Сочетание эндоскопической ультрасонографии с технологиями нечеткой логики, основанной на гибридном искусственном интеллекте, позволило объективизировать диагностику стеноза БС ДПК и оптимизировать показания к транспапиллярным вмешательствам.

Ключевые слова: эндоскопическая ультрасонография, нечеткие решающие правила, стеноз большого сосочка двенадцатиперстной кишки, эндоскопическая папиллосфинктеротомия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Белозеров В.А., Охотников О.И., Кореневский Н.А., Прокопов В.А., Григорьев С.Н., Шевякин С.М. Диагностика неопухолевых стенозирующих поражений большого сосочка двенадцатиперстной кишки с применением эндоскопической ультрасонографии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):78–89. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-78-89>

Introduction

Obstruction of the extrahepatic bile ducts, major duodenal papilla (MDP) is often accompanied by biliary and pancreatic hypertension and is complicated by mechanical jaundice, cholangitis, acute pancreatitis. The most common etiology of obstruction is choledocholithiasis, after which, among the benign causes leading to impaired patency of the biliary ducts, the second place is occupied by MDP stenosis [1, 2]. In patients with pathology of the pancreatobiliary zone, the frequency of non-tumor stenoses of MDP reaches 40 % [2–6]. To date, no standardized approach to the diagnosis of MDP stenosis has been developed in clinical practice, there is no single diagnostic algorithm and informative diagnostic criteria [7]. Diagnosis is mainly based on the identification of secondary signs that are a consequence of the pathological process, and the applied research methods are able to effectively identify the fact of obstruction, its level, and extent. The main difficulty lies in determining the nature of the pathological process, which is of fundamental importance in choosing surgical tactics. Endoscopic topical diagnosis, assessment of the severity of stenosis and its extent is difficult, which explains the difficulty in determining indications for endoscopic

papillosphincterotomy (EPST). The detection of stenosing papillitis is complicated by the widespread inflammatory changes in the MDP, which are detected in most patients suffering from gallstone disease and pancreatitis. The true stenosis of MDP is masked by the symptoms of these diseases, which further complicates diagnosis.

Conventional diagnostic tools for periampular obstruction include ultrasound, duodenoscopy, computed tomography (CT), and magnetic resonance imaging (MRI). However, the extremely small size of the anatomical structures under study, often the absence or minimum amount of fluid in their lumen, and the air in the duodenum create significant difficulties for radiation diagnostic methods. In this regard, the differentiation of benign stenosis of MDP is often a difficult task [2, 3, 5, 8, 9]. Among modern methods of radiation diagnostics, endoscopic ultrasonography (EUS) occupies a special place, which allows you to directly visualize the papillary zone of the duodenum and assess in detail not only the condition of the terminal part of the common bile duct (CBD) and MDP, but also the entire periampular region. According to various studies, the accuracy

of endosonography in the diagnosis of MDP diseases is 40–96 % [10, 11].

Thus, the lack of clearly formulated criteria for MDP stenosis and a unified strategy for its diagnosis using EUS determines the relevance of the study.

Aim: to evaluate the possibilities of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of benign stenosis of the major duodenal papilla and improve its results, including by identifying and objectifying the criteria of the disease.

Materials and methods

The work is based on the results of examination and treatment of 2146 patients hospitalized in the departments of general surgery, purulent surgery and gastroenterology of the Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital in the period from 2015 to 2022. The criterion for inclusion in the study was the fact that EUS and transpapillary interventions for biliary and/or pancreatic hypertension were performed. The exclusion criteria were diagnosed focal pathology of the pancreas, tumors of the pancreas, tumors of the MDP and duodenum. Based on clinical, laboratory and instrumental examination data of the general cohort of patients, the signs of MDP stenosis and the diagnostic capabilities of EUS were studied. Based on the results of observations, a therapeutic and diagnostic algorithm has been introduced into clinical practice, based on the developed criteria for stenosis of MDP. From the number of patients hospitalized in 2018–2022, a group of patients with stenosis of MDP of non-tumor etiology, including 217 people, was identified. The age of the patients ranged from 34 to 72 years, the average age was 64 ± 5.4 years. The majority of patients were women — 55.1 %, men made 44.8 %. Among this group of patients, 155 (71.4 %) people suffered from gallstone disease, 62 (27.7 %) of whom had previously had cholecystectomy at various times, 62 (28.6 %) patients did not have gallstone disease.

After a complex of clinical and laboratory studies with detailed anamnestic data, the method of examination of the first level, due to accessibility, non-invasiveness, and informativeness, was transcutaneous US. The sequence and set of therapeutic and diagnostic manipulations in patients with suspected MDP stenosis varied depending on the results of previously performed diagnostic studies, as well as rationally combining diagnostic and therapeutic manipulations into one stage, in particular, EUS and therapeutic transpapillary interventions. In patients with biliary hypertension and the absence of a visible cause of obstruction, according to US data, endosonography as a clarifying method was performed already at the initial stage of the diagnostic search,

which allowed avoiding less informative methods of radiation diagnosis, as well as diagnostic endoscopic retrograde pancreatocholangiography. EUS is regarded as a second-line examination method after transcutaneous US for the diagnosis of gallstone disease, unexplained pain syndrome in the right hypochondrium and acute pancreatitis of unknown etiology [12].

Endoscopic examinations, including transpapillary interventions, were performed on the basis of the endoscopy department with the Evis Exera II video information system (Olympus, Japan), the TJF-150 video duodenoscope and a set of endoscopic instruments from Olympus and Medi-Globe (Germany). All transpapillary interventions were performed in the X-ray operating room using a mobile X-ray digital device with a C-shaped arc GE OEC Brivo 785 (General Electric Healthcare, USA). The EUS is performed with an EU-ME1 ultrasound processor (Olympus, Japan), endosonography — with ultrasonic video gastroscopes GF UM160 with a radial sensor and GF UC140P–AL5 with a convex sensor (Olympus, Japan). The technique of endosonography corresponded to the generally accepted endosonography of the pancreatobiliary zone.

Endosonography included the following stages: visual examination of the MDP and papillary zone, instrumental palpation of the MDP, detailed echo scanning of the organs of the hepatopancreatoduodenal zone with an emphasis on the periampullar region to exclude pathology of adjacent organs, echo scanning of segments of the terminal CBD. When determining indications for duodenoscopy and transpapillary interventions according to EUS data, the latter were performed immediately, within the current study, combining diagnostic manipulations with therapeutic ones. At the same time, it became possible to use various tools and conduct a trial cannulation of the papilla mouth, obtaining additional information about the nature of the pathological process of the papilla to determine indications for EPST.

The main tasks of visual examination of the papillary region of the duodenum included assessment of the shape of the duodenum, the condition of its mucous membrane, localization of MDP, its size, shape, relief of the mucosa, assessment of the condition of the mouth, the presence of neoplasms, morphological verification of detected changes, instrumental palpation of the papilla, identification of concomitant pathology of the papillary zone. Echo scanning with visual inspection and the possibility of collecting material for morphological examination is one of the decisive advantages of EUS. It was considered possible to inspect the MDP and the papillary zone with an

echoendoscope without first performing duodenoscopy. In the vast majority of cases (in 192 (88.5 %) patients), the anatomical structures of the papillary region were examined in detail. In other cases, the examination of the papillary zone was carried out with devices with lateral optics, including within the same stage, replacing the echoendoscope with a duodenoscope. The examination was performed both as standard on the “short loop” of the endoscope and on the “long loop” for inflammatory changes in the duodenum with a sharp thickening and swelling of the folds of the mucous membrane in 7 patients, with a low location of MDP — in 6 patients, deformity of the duodenum — in 5 cases, very small papilla — in 4 cases, parapapillary diverticulum of large sizes — in 3 patients.

When echo-scanning the MDP area, attention was focused on the size of the papilla and longitudinal fold, segments of the terminal CBD, the structure of the duodenal wall, echogenicity of MDP tissues were visualized in detail, the state of the main pancreatic and extrahepatic bile ducts, the state of pancreas and regional lymph nodes were ascertained. In all cases, a complete examination of the pancreatobiliary zone was performed from all standard positions of the echoendoscope. The periampullar area was examined from the bulb of the duodenum and the second part of the duodenum, often with repeated insertion and removal of an echoendoscope, while keeping the sonographic visualization of CBD and MDP in the field of view, repeatedly changing the scanning planes between the transverse and longitudinal visualization of these structures. Particular attention was paid to the nature of duct expansion and the detail of the stenosis zone itself relative to the muscular layer of the duodenal wall, with an assessment of its level, extent, nature of narrowing, the structure of the walls of the terminal CBD in the narrowing zone, and the contents of the bile ducts. To improve the sonographic visualization of the stenosis zone, the contact of the ultrasonic sensor with the wall of the duodenum and MDP was provided by the introduction of liquid into the intestinal lumen, replacing the balloon technique, which was especially effective for visualizing small anatomical structures of the papillary region. In the presence of choledocheal drains, they were used to fill the bile ducts with fluid. All this made it possible to improve the visualization of the papilla area in a physiological state, without compression with a balloon.

Results

In all 217 patients, the papillary zone was examined in detail and MDP and longitudinal fold

were visualized. Upon visual examination, no papilla changes were detected in 112 (51.6 %) patients. MDP was defined as an oval flattened or cone-shaped elevation near the longitudinal and covering transverse fold on the posteromedial wall of the second part of the duodenum. When describing the MDP form, we used a classification that, from our point of view, is the most practical in terms of the technical features of performing transpapillary interventions. Hemispherical (most common), flattened, cone-shaped and dot-shaped MDP were distinguished [7, 9]. Although there is a much greater variety of forms in the literature: up to eight or more when describing the papilla [8, 13, 14].

According to our data, the flat and cone-shaped forms of MDP prevailed — 77 (35.5 %) and 68 (31.3 %) patients, respectively. The hemispherical shape accounted for 60 (27.6 %) patients. The remaining 12 patients had a dot-shaped form of MDP. These indicators differ from the average prevalence of MDP forms in the population, which is logical for the pathology under study. The average length of the longitudinal fold according to visual inspection was 8.1 ± 4.2 mm.

There is no uniform terminology of surgical anatomy of the terminal department of CBD in the literature [15]. Based on endosonographic, radiological, and endoscopic data obtained from the examination of patients in the study group, in order to implement the concept of a differentiated approach to the construction of a therapeutic and diagnostic algorithm for MDP stenosis and a clear definition of indications for minimally invasive intervention, as well as to determine the nature of the intervention, it was considered rational to divide the terminal CBD department into the following segments: ampullary (intraampullar, papillary) — the segment corresponding to the section of the bile duct from the mouth of the MDP to the muscular layer of the wall of the duodenum; intramural segment, corresponding to the part of CBD at its junction with the muscular layer of the duodenal wall; intrapancreatic segment — a section of CBD before perforation of the duodenal wall, adjacent or partially covered by pancreas tissue, depending on anatomical features. The segmental structure of the terminal department of CBD is shown in Figure 1.

This approach is rational for the interpretation of EUS data, which allows you to visualize the described segments in detail within their boundaries, focusing on the hypoechoic muscular layer of the duodenal wall, and, accordingly, determine the location and extent of pathological changes. The described classification does not contradict the literature data [16]. This division is also reflected

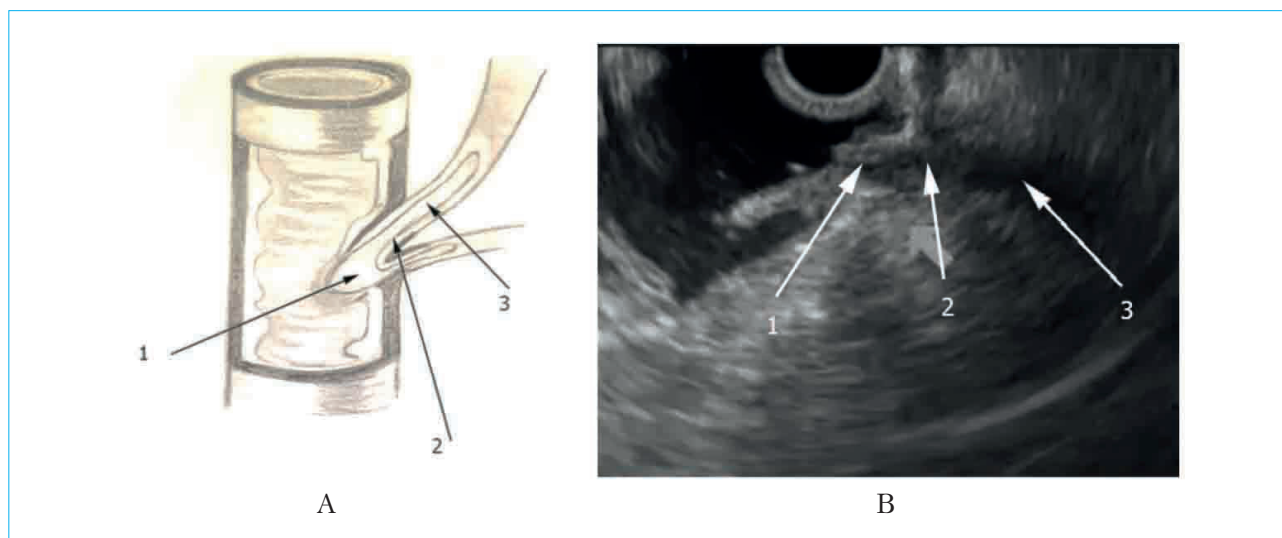


Figure 1. Segmental structure of the terminal part of the common bile duct: A – a scheme; B – endosonogram (1 – ampullary section, 2 – intramural section, 3 – intrapancreatic section)

Рисунок 1. Сегментарное строение терминального отдела ОЖП: А – схема; В – эндосонограмма (1 – ампулярный отдел, 2 – интрамуральный отдел, 3 – интрапанкреатический отдел)

in the methodological recommendations on endoscopic sphincterotomy developed by the Japanese Society of Gastroenterological Endoscopy (JGES), where the phrase “bile duct at the major papilla” is used, the correct translation of which means the intrapapillary part of the bile duct, i.e. the intraampullary part is isolated from the intramural part. However, there is another point of view, which consists in the absence of sufficient grounds for revising the generally accepted classification of anatomical fragments of CBD. The authors adhere to the generally accepted classification, which provides for the allocation of supra-, retroduodenal, intrapancreatic and intramural departments of the choledochus without accentualization to the ampullary segment [6, 17]. Although the same authors describe the terminal section with the identification of not only the intramural section (duodenal part), but also, in fact, the MDP [6, 15], which suggests the presence of a section of the intraampullary duct in it.

Visually pathological changes in MDP were detected in 105 (48.4 %) patients. Among them, in the majority of cases, pathological reduction in the size of MDP prevailed with various variants of deformation of the longitudinal fold, the papilla itself, and poor visualization of the mouth or its visual absence – 52 (49.5 %) patients. Benign single or multiple polypoid formations in the mouth area were in second place in frequency – 30 (28.6 %) patients. In 21 (20.0 %) cases, a pathological increase in papilla size of more than 1 cm was noted. In 11 (10.5 %) patients, the

phenomena of papillitis with edema and hyperemia of the mucous membrane were detected, and in some cases, the mucous membrane of the papillary zone of the duodenum was also hyperemic and edematous.

A biopsy was performed in 72 (33.2 %) patients with MDP stenosis. At the same time, 96.1 % of biopsies were informative, which is explained by the priority of material collection after EPST, if it was performed. At the same time, a targeted biopsy from the mouth of the MDP was performed in 34 (47.2 %) patients, in 38 (52.8 %) from the ampullary part of the MDP after EPST. The adenomatous form of chronic papillitis was detected in 14 (19.4 %) patients, adenomyomatous – in 1 (1.4 %), atrophic-sclerotic – in 10 (13.9 %). The most common morphological conclusion was papillomatosis MDP, which is hypertrophy of the villi of the mucous membrane at the mouth of the papilla, resulting from chronic inflammation (22 (30.5 %) patients). Chronic inflammatory changes of varying severity were detected in 14 (19.4 %) patients. Among other histological findings, hyperplastic polyp, scar tissue, inflammatory granulations, tubular, papillary and villous adenomas were established.

The next step in performing EUS was a detailed ultrasound imaging of all anatomical structures of this area, confirming the absence of other obstructive pathology of the pancreas, terminal CBD, duodenum [18].

At the same time, EUS makes it possible not to resort to performing other imaging research

methods (CT, MRI), which avoids unjustifiably complicating the diagnostic algorithm. Thus, in the Roman criteria of functional pathology of the gastrointestinal tract, one of the criteria for diagnosing a functional disorder of the sphincter of the pancreatic type Oddi is “negative EUS”, which indicates its high diagnostic effectiveness [19].

Diagnostic criteria for MDP stenosis are not clearly formulated [5]. The differential diagnosis of diseases that can lead to cicatricial stenosis of MDP (parapapillary diverticula, MDP polyps, choledocholithiasis, papillitis) and functional disorders of the Oddi sphincter is based on an integrated approach that should include clinical, laboratory and instrumental methods of examination of patients [20]. The main criterion for bile duct obstruction at the MDP level is the expansion of CBD. At the same time, the question arises about the size of the boundary diameter of the CBD, indicating a violation of the bile outflow [20]. It is reported that even a slight expansion of CBD is still not a variant of the norm but may be a symptom of the disease – MDP stenosis [7]. There are also alternative judgments indicating dilation of the bile ducts due to dysfunction of the biliary system during inflammation and loss of reservoir function of the gallbladder [21]. The diameter of the bile duct depends on age, body mass index, medication intake and diseases of the pancreatobiliary zone [22]. The diagnosis of papillostenosis is established “by contradiction”: only complete confidence in the absence of another obstructive pathology of MDP makes papillostenosis a valid diagnosis [8].

Visual signs of MDP stenosis in the study group were the following: abnormal increase or decrease in the size of the papilla; deformation of the longitudinal fold; complete absence or low severity of the longitudinal fold; absence of a clearly defined mouth of MDP; epithelial growths in the mouth area. During instrumental palpation and trial cannulation with various instruments, signs of stenosis were considered: increased papilla density and “slipping” of instruments, difficulty in cannulating the mouth, lack of free mobility of the papillotomy string during mouth cannulation in the case of duodenoscopy.

Informative ultrasound criteria for MDP stenosis are shown in the Table. When performing endosonography, the following results were obtained. The diameter of CBD in the study group varied within 13.2 ± 4.2 mm. Choledocholithiasis was detected in 41 (18.9 %) cases in patients suffering from gallstone disease. Loose concretions and biliary sludge were found in another 34 (15.7 %) patients, taking into account all diagnosed hyperechogenic inclusions of the common bile duct,

including those whose dimensions were no more than 2 mm, the proportion of patients with heterogeneous contents of the bile ducts reached 46.0 %. This is confirmed by the literature data indicating the high sensitivity of EUS in the diagnosis of choledocholithiasis [5], high resolution in some cases makes it possible to visualize even individual bile acid crystals [23, 24]. A hyperplastic variant of stenosing papillitis with an increase in MDP in size was detected in 20 (9.2 %) cases. Direct endosonographic criteria for sclerosing papillitis – a narrowed segment of the terminal choledochus; thickened MDP walls (emphasized layering with a predominance of hyperechoic signals) – were detected in 41 (18.9 %) patients.

The elasticity of the terminal CBD was assessed by its contractile activity. In the literature, this phenomenon is described as a “game of the sphincter apparatus” [16] or contractility in the area of the closing terminal sphincters [25]. In the fibrotic-sclerotic process, contractility is preserved, but significantly reduced. In EUS, multiple active changes in the diameter and shape of the lumen of the terminal choledochus are visualized at the level of interest to the researcher, while the object of comparison was duodenal peristalsis. Changes in the diameter and shape of the lumen of the terminal section can be most clearly traced when using a convex sensor during transverse scanning in the position of the distal end of the echoendoscope in the second part of the duodenum at the MDP level (Fig. 2).

The work of the sphincter apparatus was visualized in the majority of patients in the study group – 163 (75.1 %), and a decrease or absence of contractility of the terminal choledochus at the level of the stenosed segment was confidently stated in 72 (44.2 %) patients.

When performing EPST, well-known anatomical landmarks regulating the length of the incision are the shape of the MDP and the size of the longitudinal fold, as well as the localization of the transverse fold [6, 16, 26]. However, the formation of a longitudinal fold may be caused not only by the terminal department of the CBD, but also by lymph nodes [6]. At the same time, it should be borne in mind that the upper boundary of the longitudinal fold may not always be a reliable anatomical reference point for determining the length of the papillary segment and the length of the papillotomic incision [27]. In connection with the above, clarifying the boundaries and length of the segments of the terminal part of the common bile duct during endosonography, as well as comparing them with endoscopic landmarks, is of great practical importance for accurate topical diagnosis of MDP pathology, predicting the length of the

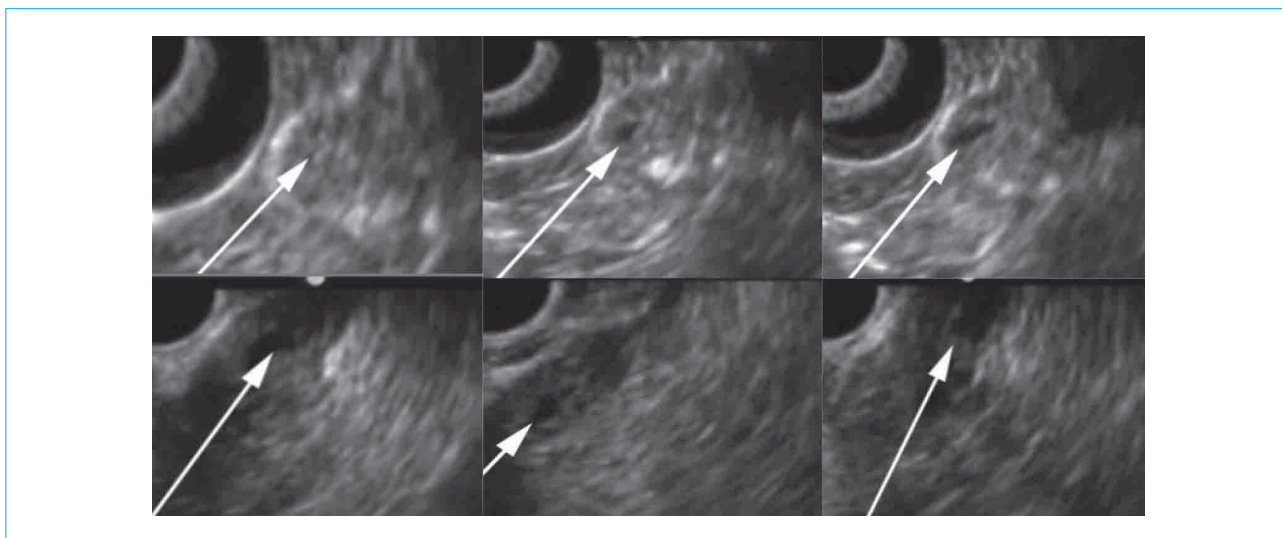


Figure 2. Assessment of the elasticity of the terminal portion of the common bile duct: on a series of endosonograms, the ampullary segment of the terminal portion of the common bile duct (indicated by arrows) is visualized with multiple changes in the diameter and shape of the lumen

Рисунок 2. Оценка эластичности терминального отдела ОЖП: на серии эндосонограмм визуализируется ампулярный сегмент терминального отдела холедоха (обозначен стрелками) с многократным изменением диаметра и формы просвета

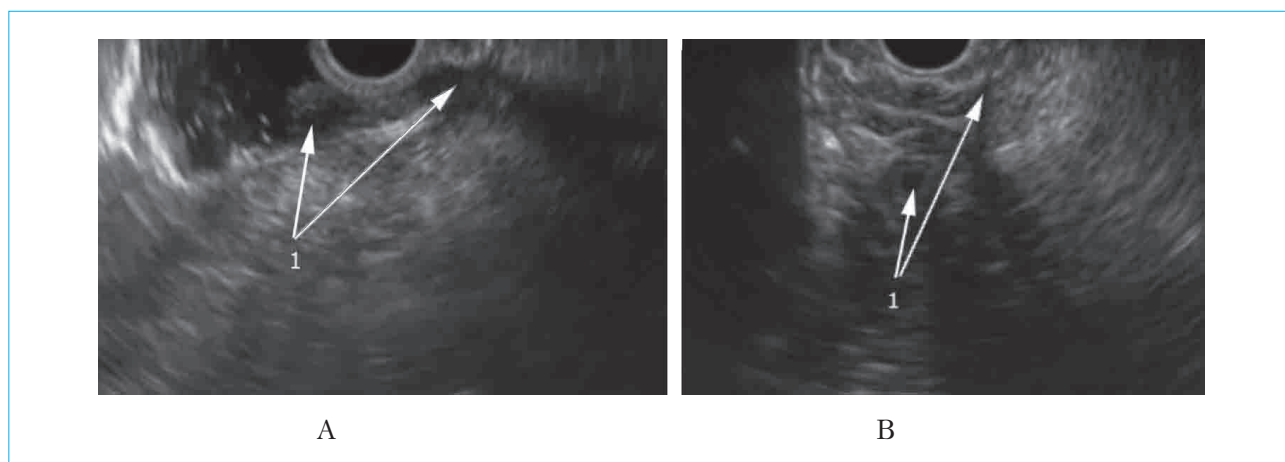


Figure 3. Assessment of the length of the ampullary segment of the terminal part of the common bile duct: A – longitudinal scan; B – transverse scan (1 – arrows indicate the length of the ampullary segment)

Рисунок 3. Оценка протяженности ампулярного сегмента терминального отдела общего желчного протока: А – продольный скан; В – поперечный скан (1 – стрелками обозначена протяженность ампулярного сегмента)

incision during papillotomy and determining options for minimally invasive interventions. For an accurate topical diagnosis, it is important to:

- perform a study using intravenous sedation;
- the use of an echoendoscope with a convex sensor, which allows to obtain a detailed joint visualization of the segments of the terminal department and the muscular layer of the duodenum in one scan;
- combination of balloon endosonography technique and duodenal filling technique with liquid;

– assessment of the length of the ampullary segment of the terminal CBD in longitudinal and transverse scans, the results of which should be comparable (Fig. 3).

When determining the localization of MDP stenosis, we focused on direct sonographic signs, the level of expansion of the bile ducts, contractile activity of the terminal CBD, visual endoscopic signs, and the results of instrumental “palpation”. In the majority of cases, 133 (61.3 %) patients

Table. Informative criteria for MDP stenosis with diagnostic confidence coefficients

Таблица. Информативные критерии стеноза БС ДПК с диагностическими коэффициентами уверенности

Feature <i>Признак</i>	Description of the feature <i>Описание признака</i>	Confidence coefficient <i>Коэффициент уверенности</i>
X1	Expansion of the common bile duct over 12 mm <i>Расширение общего желчного протока свыше 12 мм</i>	0.6
X2	Expansion of the common bile duct over 9 mm <i>Расширение общего желчного протока до 9 мм</i>	0.55
X3	Visualization of threadlike segments of the terminal part of the common bile duct following suprastenotic expansion <i>Визуализация нитевидных сегментов терминального отдела общего желчного протока, следующих за супрастенотическим расширением</i>	0.75
X4	Segmental thickening of the walls of the ampullary part of the MDP with the formation of an accentuated layered structure of mixed echogenicity or with the predominance of hyperechoic signals <i>Сегментарное утолщение стенок ампулярного отдела БС ДПК с формированием подчеркнутой слоистой структуры смешанной эхогенности или с преобладанием гиперэхогенных сигналов</i>	0.75
X5	Decreased elasticity of the terminal part of the common bile duct <i>Снижение эластичности терминального отдела общего желчного протока</i>	0.65
X6	Smooth contour of the narrowing of the duct to the stenosis zone <i>Плавный контур сужения протока к зоне стеноза</i>	0.45
X7	Pathological reduction in the size of the MDP with various variants of deformation of the longitudinal fold <i>Патологическое уменьшение размеров БС ДПК с различными вариантами деформации продольной складки</i>	0.45
X8	Homogeneous hyperechoic enlarged MDP, the dimensions of which do not exceed 1 cm <i>Однородный гипоэхогенный увеличенный БС ДПК, размеры которого не превышают 1 см</i>	0.35
X9	Presence of biliary sludge <i>Наличие билиарного сладжа</i>	0.30
X10	Polypoid formations in the mouth area <i>Полиповидные образования в области устья</i>	0.35
X11	Papillitis without changing the size of MDP <i>Папиллит без изменения размеров БС ДПК</i>	0.25

Note: MDP – major duodenal papilla.

Примечание: БС ДПК – большой сосочек двенадцатиперстной кишки.

had local stenosis within the ampullary segment, while the mouth of the MDP remained free. At the same time, the CBD was expanded to the intramural department. Sonographically, there were no changes in the intramural department, the contractile activity of the intramural department was preserved. Local ampullary stenosis spreading from the mouth of the MDP occurred in 20 (9.2 %) patients. At the same time, the mouth could not be cannulated, and in 12 patients it did not differentiate. Extensive ampullary stenosis extending to the intramural department was found

in 18 (8.3 %) cases. At the same time, in addition to visualization of direct signs of stenosis, there was a decrease or absence of contractility in the intramural region of the CBD. MDP stenosis with the spread of stricture to the intrapancreatic department was detected in 21 (9.7 %) patients. Its main feature was a cone-shaped stricture visible in EUS with suprastenotic expansion. In 25 (11.5 %) patients, it was not possible to convincingly determine the localization and extent, mainly due to the small size of the MDP and longitudinal fold, pronounced peristalsis, fuzzy visualization of the

papillary zone due to edematous changes in the duodenal wall, etc.

Analysis of the signs of MDP stenosis showed that they are characterized by a heterogeneous description. A reliable diagnosis is established only by a set of signs, for each of which it is individually impossible to establish reliable links with papillostenosis. In accordance with the recommendations of [28–30], to obtain a diagnostic decision rule, it is advisable to use a methodology for the synthesis of hybrid fuzzy decision rules, according to which, for the resulting data structure, the basic element of diagnostic models are confidence coefficients in the diagnosis of “MDP stenosis” obtained by expert evaluation for each informative feature. The Table shows informative features with corresponding confidence coefficients obtained using the methodology of synthesis of hybrid fuzzy decision rules when working with experts using the Delphi method.

Direct signs of MDP stenosis (X3, X4) are shown in Figures 4 and 5.

Considering the need to pre-exclude a number of diagnoses and properties of selected informative features, a fuzzy production diagnostic rule is obtained:

IF [NOTQ1 OR NOTQ2 OR, ..., OR NOTQn]
THEN {S(i + 1) = S(i) + KU(i + 1) [1 – S(i)]}
OTHERWISE (S = 0),

where Q1, Q2, ..., Qn are excluded diagnoses; S(i) – the confidence in the stenosis of the MDP at the i-step of calculation; KU(i + 1) – the confidence coefficient in the desired diagnosis for an informative feature with the number i + 1; S(1) = KU(1).

Excluded diagnoses include pathology of periampullar localization, causing CBD obstruction: Q1 – pancreatic tumors; Q2 – focal forms of chronic pancreatitis; Q3 – CBD tumors; Q4 – benign CBD strictures; Q5 – extracholedocheal obstructive pathology (retroperitoneal tumors, lymph nodes, cysts, etc.); Q6 – MDP tumors; Q7 – parapapillary diverticulum; Q8 – duodenal tumors; Q9 – duodenal deformity (ulcerative, postoperative, etc.).

In mathematical modeling, for the obtained partial confidence coefficients at their maximum values, the confidence in the correct classification according to the class “MDP stenosis” exceeds 0.99, and for the most common values of informative signs – 0.92.

According to the most common values of informative signs, confidence in the correct classification according to the MDP stenosis class exceeds 0.90. This value was considered the threshold for triggering the decisive rule. Indications for minimally invasive treatment were determined for all patients included in the

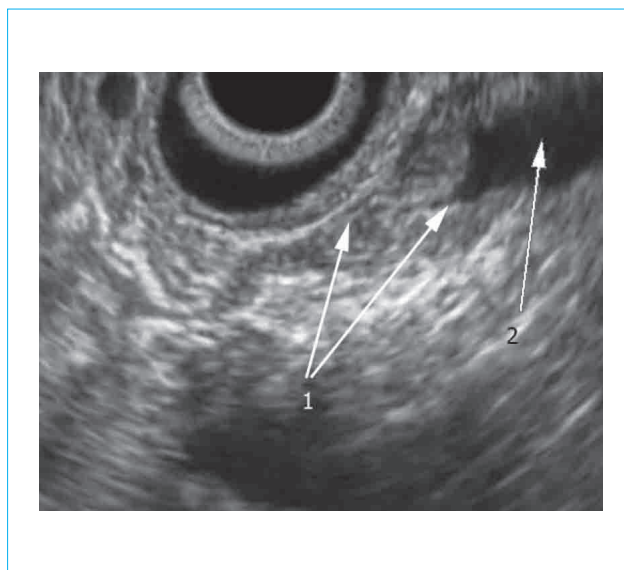


Figure 4. Threadlike segment of the terminal part of the common bile duct, following the suprastenotic dilatation (X3): 1 – threadlike segment, 2 – suprastenotic dilatation of the common bile duct

Рисунок 4. Нитевидный сегмент терминального отдела общего желчного протока, следующий за супрастенотическим расширением (признак X3): 1 – нитевидный сегмент, 2 – супрастенотическое расширение холедоха

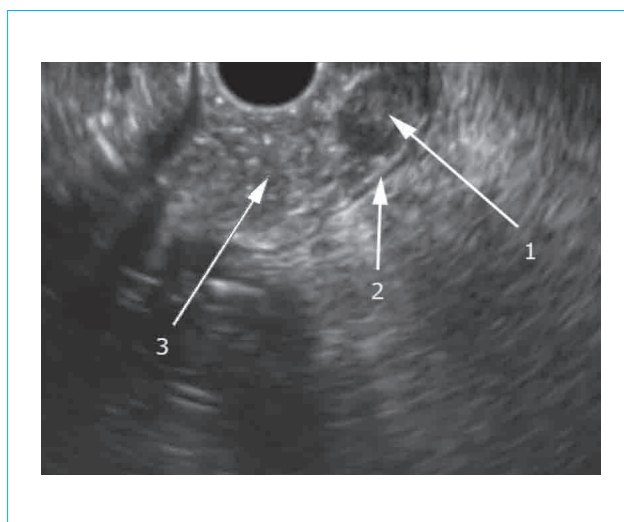


Figure 5. Segmental thickening of the walls of the ampullary portion of the major duodenal papilla with the formation of an accentuated layered structure of mixed echogenicity or with a predominance of hyperechoic signals (X4): 1 – major duodenal papilla, 2 – muscular layer of the duodenum, 3 – duodenal lumen

Рисунок 5. Сегментарное утолщение стенок ампулярного отдела БС ДПК с формированием подчеркнутой слоистой структуры смешанной эхогенности или с преобладанием гиперэхогенных сигналов (признак X4): 1 – БС ДПК, 2 – мышечный слой ДПК, 3 – просвет ДПК

group with reliable criteria for MDP stenosis and a threshold for triggering the decisive rule above 0.90.

Transpapillary interventions were performed in 134 (61.7 %) patients with MDP stenosis. The results of retrograde and antegrade cholangiography, EPST, instrumental revision of the bile ducts, and morphological examination of biopsy material were considered to confirm the correctness of the diagnosis of MDP stenosis. The main ultrasound sign of successful resolution of stenosis was considered to be a decrease in the diameter of CBD by at least 20–30 % in the control study starting from the third day after the intervention. There were no fundamental contradictions and discrepancies between the EUS data and the results of minimally invasive treatment. Complications were noted in 6 (4.4 %) patients, which is comparable to the number of complications with transpapillary interventions performed in patients without MDP stenosis. In one case, retroduodenal perforation of the duodenum was detected, in two cases — bleeding from a papillotomy wound, which required the use of repeated endoscopic hemostasis, in three cases — acute pancreatitis of varying severity.

In 39 (72.2 %) patients out of 54 observed for one to three years after papillotomy, there was an almost complete regression of clinical symptoms (pain syndrome of a biliary and/or pancreatic nature), and in 7 more patients there was a significant decrease in the intensity and frequency of pain, which indicates a correctly established diagnosis and determination of indications to the EPST.

Conclusion

Thus, the developed criteria for MDP stenosis in combination with the methodology for the synthesis of hybrid decision rules make it possible to objectify the diagnosis of this pathology and reasonably clarify the indications for transpapillary interventions. The use of EUS, as well as the integration of fuzzy logic methods into a set of diagnostic measures in patients with non-tumor stenosis of MDP, allows us to bring the diagnosis of this pathology to a qualitatively new level, to obtain objective information about the features of the anatomy of the terminal department of CBD already at the preoperative noninvasive stage.

References / Литература

1. Меджидов Р.Т., Султанова Р.С., Караева А.К. Лучевая навигация в диагностике обструктивных заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны. Клиническая и экспериментальная хирургия. *Журнал имени академика Б.В. Петровского*. 2020;8(1(27)):37–46. [Medzhidov R.T., Sultanova R.S., Karaeva A.K. Radiation navigation in the diagnosis of obstructive diseases of the hepatopancreatoduodenal zone. *Clinical and experimental surgery. Petrovsky Journal*. 2020;8(1(27)):37–46. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2308-1198-2020-8-1-37-46
2. Ермаков Е.А., Лищенко А.Н. Диагностика стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки у больных с холедохолитиазом. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2007;166(4):80–3. [Ermakov E.A., Lishchenko A.N. Diagnostics of stenosis of the major duodenal papilla in patients with choledocholithiasis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2007;166(4):80–3. (In Russ.)].
3. Левченко Н.В., Хрячков В.В., Шавалиев Р.Р., Кулицин Д.П. Лечение малоинвазивным способом доброкачественного стеноза большого дуоденального сосочка. *Медицинский совет*. 2018;14:118–23. [Levchenko N.V., Khrachkov V.V., Shavaliyev R.R., Kislitsyn D.P. Treatment with a mini-invasive method of the major duodenal papilla. *Medical Council*. 2018;14:118–23. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-14-118-123
4. Похабова Е.Ю., Будзинский А.А., Белова Г.В., Коваленко Т.В., Краснова Т.В., Богданова Е.Г. и др. Новый взгляд на проблему неопухолевого стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Результаты проспективного исследования. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2012;171(4):17–9. [Pokhabova E.Yu., Budzinsky A.A., Belova G.V., Kovalenko T.V., Krasnova T.V., Bogdanova E.G., et al. A new view on the problem of nonneoplastic stenosis of the major duodenal papilla. Results of a prospective investigation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2012;171(4):17–9. (In Russ.)].
5. Похабова Е.Ю., Белова Г.В. Современный взгляд на неопухолевые стенозирующие поражения БДС — этиология и патогенез, возможности диагностики. Систематический обзор. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;6:69–75. [Pokhabova E.Yu., Belova G.V. A modern look at benign stenosing lesions. Etiology and pathogenesis of diagnostic capabilities. A systematic review. *Experimental and Clinical Gastroenterology Journal*. 2012;6:69–75. (In Russ.)].
6. Эктов П.В. Анатомо-функциональное обоснование хирургического лечения доброкачественных заболеваний холедоходуоденального соединения: дис. ... д-ра мед. наук. М., 1988. [Ektov P.V. Anatomical and functional justification of surgical treatment of benign diseases of the choledochodenal junction: *Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 1988. (In Russ.)].
7. Похабова Е.Ю. Обоснование выбора метода неопухолевого стеноза большого сосочка двенадцатиперстной кишки: дис. ... канд. мед. наук. М., 2012. [Pokhabova E.Yu. Justification of the choice of the method of non-tumor stenosis of the large papilla of the duodenum: *Cand. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 2012. (In Russ.)].
8. Солодицина Е.Н. Эндоскопическое ультразвуковое исследование в диагностике хирургических заболеваний органов панкреатобилиарной зоны: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2016. [Solodina E.N. Endoscopic ultrasound examination in the diagnosis of surgical diseases of the pancreatobiliary zone: *Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 2016. (In Russ.)].
9. Kim T.U., Kim S., Lee J.W., Woo S.K., Lee T.H., Choo K.S., et al. Ampulla of Vater: comprehensive anatomy, MR imaging of pathologic conditions, and correlation with endoscopy. *Eur J Radiol*. 2008;66(1):48–64. DOI: 10.1016/j.ejrad.2007.04.005
10. Старков Ю.Г., Солодицина Е.Н., Шишин К.В., Плотникова Л.С., Кобесова Т.А., Дубова Е.А. Эндонография в диагностике заболеваний органов гепатопанкреатобилиарной зоны. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2009;6:10–6. [Starkov Yu.G., Solodina E.N., Shishin K.V., Plotnikova L.S., Kobesova T.A., Dubova E.A. Endonography in diagnosis of diseases of organs of hepatopancreatobiliary zone. *Surgery. Journal of N.I. Pirogov*. 2009;6:10–6. (In Russ.)].

- va T.A., Dubova E.A. Ultrasound diagnostics of the hepatobiliary and pancreas diseases. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2009;6:10–6. (In Russ.).
11. Giovannini M., Hookey L.C., Borjes E., Pesenti C., Monges G., Delpero J.R. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy*. 2006;38(4):344–8. DOI: 10.1055/s-2006-925158
 12. Hawes R.H., Fockens P. Endosonography. Elsevier Inc., 2006.
 13. Денисов С.Д., Коваленко В.В. Анатомическая характеристика рельефа слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки человека. *Медицинские новости*. 2013;11:11–5. [Denisov S.D., Kovalenko V.V. Anatomic characteristic of human duodenum's relief of mucosa. *Meditsinskie novosti*. 2013;11:11–5. (In Russ.).]
 14. Коваленко В.В., Денисов С.Д., Любецкая А.П. Вариантная анатомия большого сосочка двенадцатиперстной кишки человека. *Медицинский журнал*. 2016;4(58):105–9. [Kovalenko V.V., Denisov S.D., Lyubetskaya A.P. Alternative anatomy of the large duodenal papilla of the person. *Medical Journal*. 2016;4(58):105–9. (In Russ.).]
 15. Панцырев Ю.М., Галлингер Ю.И. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта. М.: Медицина, 1984. [Pantsyrev Yu.M., Gallinger Yu.I. Surgical endoscopy of the gastrointestinal tract. Moscow: Meditsina, 1984. (In Russ.).]
 16. Балалыкин А.С., Балалыкин В.Д., Гвоздик В.В., Амеличкин М.А., Лебедев С.В., Муцуров Х.С. и др. Дискуссионные вопросы хирургических вмешательств на большом сосочке двенадцатиперстной кишки. *Анналы хирургической гепатологии*. 2007;12(4):45–53. [Balalikin A.S., Balalikin V.D., Gvozdiik V.V., Amelichkin M.A., Lebedev S.V., Mutsurov Kh.S., et al. Disputable questions of papilla Vateri surgery. *Annals of HPB Surgery*. 2007;12(4):45–53. (In Russ.).]
 17. Манцеров М.П. Инструментальная диагностика и малоинвазивное эндоскопическое лечение патологических изменений фатеральной зоны, прогноз и профилактика осложнений: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Mantserov M.P. Instrumental diagnostics and minimally invasive endoscopic treatment of pathological changes in the fatal zone, prognosis and prevention of complications: *Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 2008. (In Russ.).]
 18. Шаповальянц С.Г., Будзинский С.А., Федоров Е.Д., Бордилов М.В., Захарова М.А. Современные подходы к лечению осложнений эндоскопических транспапиллярных вмешательств. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019;24(2):74–87. [Sharovaliyants S.G., Budzinskiy S.A., Fedorov E.D., Bordikov M.V., Zakharova M.A. Current approaches to the treatment of complications of endoscopic transpapillary interventions. *Annals of HPB Surgery*. 2019;24(2):74–87. (In Russ.). DOI: 10.16931/1995-5464.2019274-87
 19. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., Хайретдинов Р.К. Функциональные гастродуоденальные расстройства: обзор положений римского консенсуса IV. *Наука и инновации в медицине*. 2018;3(11):11–6. [Osadchuk A.M., Davydkin I.L., Gritsenko T.A., Khairretdinov R.K. Functional gastroduodenal disorders: Review provisions IV Rome consensus. *Science & Innovations in Medicine*. 2018;3(11):11–6. (In Russ.).]
 20. Котовский А.Е., Глебов К.Г., Сямарева Т.А., Дюжева Т.Г., Зверева А.А. Эндоскопические методы диагностики и лечения папиллостеноза. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2016;175(2):21–4. [Kotovskiy A.E., Glebov K.G., Syumareva T.A., Dyuzheva T.G., Zvereva A.A. Endoscopic methods of diagnostics and treatment of papillostenosis. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2016;175(2):21–4. (In Russ.).]
 21. Миронов В.И. Синдром желчной гипертензии и его роль при патологических состояниях билиопанкреатодуоденальной зоны. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2000;23(4):10–6. [Mironov V.I. Syndrome of biliary hypertension and its role in pathologic conditions of biliopancreatoduodenal zone. *Baikal Medical Journal*. 2000;23(4):10–6. (In Russ.).]
 22. Sousa M., Fernandes S., Proença L., Fernandes C., Silva J., Gomes A.C., et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasonography for dilation of common bile duct of indeterminate cause. *Rev Esp Enferm Dig*. 2019;111(10):757–9. DOI: 10.17235/reed.2019.6278/2019
 23. Chen C.H., Yang C.C., Yeh Y.H., Yang T., Chung T.C. Endosonography for suspected obstructive jaundice with no definite pathology on ultrasonography. *J Formos Med Assoc*. 2015;114(9):820–8. DOI: 10.1016/j.jfma.2013.09.005
 24. Fusaroli P., Kyraios D., Caletti G., Eloubeidi M.A. Pancreaticobiliary endoscopic ultrasound: A systematic review of the levels of evidence, performance and outcomes. *World J Gastroenterol*. 2012;18(32):4243–56. DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4243
 25. Шулепова А.Г. Заболевания большого дуоденального сосочка в общей структуре патологии органов гепатопанкреатодуоденальной зоны – диагностика, эндоскопические методы лечения и их результаты: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Shuleshova A.G. Diseases of the large duodenal papilla in the general structure of pathology of the organs of the hepatopancreatoduodenal zone – diagnostics, endoscopic methods of treatment and their results: *Dr. Sci. (Med.) Thesis*. Moscow, 2008. (In Russ.).]
 26. Балалыкин А.С., Гвоздик В.В., Амеличкин М.А., Гвоздик В.В., Балалыкин Д.А., Малаханов С.Н. и др. Актуальные вопросы чреспапиллярной эндоскопической хирургии. *Московский хирургический журнал*. 2008;3(3):3–11. [Balalikin A.S., Gvozdiik V.V., Amelichkin M.A., Gvozdiik V.V., Balalikin D.A., Malakhanov S.N., et al. Current issues in transpapillary endoscopic surgery. *Moscow Surgical Journal*. 2008;3(3):3–11. (In Russ.).]
 27. Ryozaawa S., Itoi T., Katanuma A., Okabe Y., Kato H., Horiguchi J., et al. Japan Gastroenterological Endoscopy Society guidelines for endoscopic sphincterotomy. *Dig Endosc*. 2018;30(2):149–73. DOI: 10.1111/den.13001
 28. Белозеров В.А., Охотников О.И., Корневский Н.А., Григорьев С.Н. Дифференциальная диагностика очаговых образований поджелудочной железы по данным эндоскопической ультрасонографии на основе анализа текстуры и с использованием нечетких математических моделей. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(3):64–73. [Belozеров V.A., Okhotnikov O.I., Korenevskiy N.A., Grigorev S.N. Differential diagnostics focal pancreatic masses based on the analysis of the echographic texture of endosonograms using fuzzy mathematical models. *Journal of oncology: diagnostic radiology and radiotherapy*. 2021;4(3):64–73. (In Russ.). DOI: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-64-73
 29. Корневский Н.А., Аксенов В.В., Родионова С.Н., Гонтарев С.Н., Лазурин Л.П., Сафронов Р.И. Метод комплексной оценки уровня информативности классификационных признаков в условиях нечеткой структуры данных. *Известия Юго-Западного государственного университета. Серия: Управление, вычислительная техника, информатика. Медицинское приборостроение*. 2022;12(3):80–96. [Korenevskiy N.A., Aksenov V.V., Rodionova S.N., Gontarev S.N., Lazurina L.P., Safronov R.I. Method of complex assessment of the level of information content of classification features in the conditions of fuzzy data structure. *Proceedings of the Southwest State University. Series: Control, Computer Engineering, Information Science. Medical Instruments Engineering*. 2022;12(3):80–96. (In Russ.). DOI: 10.21869/2223-1536-2022-12-3-80-96
 30. Корневский Н.А., Родионова С.Н., Хрипина И.И. Методология синтеза гибридных нечетких решающих правил для медицинских интеллектуальных систем поддержки принятия решений. *Старый Оскол*: ТНТ, 2019. [Korenevskiy N.A., Rodionova S.N., Khripina I.I. Methodology for the synthesis of hybrid fuzzy decision rules for medical intelligent decision support systems. *Stariy Oskol: TNT Publ.*, 2019. (In Russ.).]

Information about the authors

Vladimir A. Belozеров* — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Endoscopy, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.

Contact information: b9102107495@yandex.ru;

305035, Kursk, Sumskaya str., 45a.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2028-746X>

Oleg I. Okhotnikov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Interventional Radiology Diagnostics and Treatment, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital; Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Therapy, Institute of Continuing Education, Kursk State Medical University.

Contact information: oleg_okhotnikov@mail.ru;

305008, Kursk, Karla Marksa str., 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6685-3183>

Nikolay A. Korenevskiy — Dr. Sci. (Tech.), Professor, Head of the Department of Biomedical Engineering, Southwest State University.

Contact information: kstu-bmi@yandex.ru;

305040, Kursk, 50 let Oktyabrya str., 94.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2048-0956>

Vladimir A. Prokopov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Endoscopy, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.

Contact information: kokb4712359541@yandex.ru;

305035, Kursk, Sumskaya str., 45a.

ORCID: <https://orcid.org/>

Sergey N. Grigoriev — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Purulent Surgery, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.

Contact information: sng-kursk75@mail.ru;

305035, Kursk, Sumskaya str., 45a.

ORCID: <https://orcid.org/>

Sergei M. Shevyakin — Cand. Sci. (Med.), Physician of the Department of Endoscopy, Kursk Regional Multidisciplinary Clinical Hospital.

Contact information: kokb4712359541@yandex.ru;

305035, Kursk, Sumskaya str., 45a.

ORCID: <https://orcid.org/>

Сведения об авторах

Белозеров Владимир Анатольевич* — кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области.

Контактная информация: b9102107495@yandex.ru;

305004, г. Курск, ул. Сумская, 45а.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2028-746X>

Охотников Олег Иванович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 2, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области; профессор кафедры лучевой диагностики и терапии Института непрерывного образования, ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет».

Контактная информация: oleg_okhotnikov@mail.ru;

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6685-3183>

Корневский Николай Алексеевич — доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой биомедицинской инженерии, ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет».

Контактная информация: kstu-bmi@yandex.ru;

305040, г. Курск, ул. 50 лет Октября, 94.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2048-0956>

Прокопов Владимир Афанасьевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области.

Контактная информация: kokb4712359541@yandex.ru;

305004, г. Курск, ул. Сумская, 45а.

ORCID: <https://orcid.org/>

Григорьев Сергей Николаевич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением гнойной хирургии, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области.

Контактная информация: sng-kursk75@mail.ru;

305004, г. Курск, ул. Сумская, 45а.

ORCID: <https://orcid.org/>

Шевякин Сергей Михайлович — кандидат медицинских наук, врач отделения эндоскопии, ОБУЗ «Курская областная многопрофильная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области.

Контактная информация: kokb4712359541@yandex.ru;

305004, г. Курск, ул. Сумская, 45а.

ORCID: <https://orcid.org/>

Submitted: 24.06.2023 Accepted: 22.01.2024 Published: 30.06.2024
Поступила: 24.06.2023 Принята: 22.01.2024 Опубликовано: 30.06.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку



Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы

О.А. Сторонова*, А.В. Параскевова, А.А. Макушина

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

Цель: представить данные о роли желчных кислот в прогрессировании пищевода Баррета (ПБ) и развитии дисплазии и аденокарциномы пищевода (АКП) и дать обоснование применению урсодезоксихолевой кислоты дополнительно к базовой терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Основные положения. Распространенность ГЭРБ в мире составляет 13,98 %. При отсутствии необходимого лечения или несоблюдении рекомендованных схем и длительности приема препаратов развиваются такие осложнения ГЭРБ, как стриктура, кровотечение, ПБ, который, в свою очередь, является фактором риска развития АКП. Базовой терапией ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), однако до 40 % пациентов не отвечают полностью на монотерапию ИПП, что свидетельствует о необходимости учитывать среди факторов патогенеза ГЭРБ персистенцию слабокислых и слабощелочных рефлюксов, наличие которых возможно диагностировать при проведении суточной рН-импедансометрии. Доказано, что рефлюктат имеет преимущественно кислый характер у 50 % больных ГЭРБ, кислый с желчным компонентом — у 39,7 %, и 10,3 % пациентов имеют желчный рефлюкс. Слабощелочной характер рефлюктата, обусловленный наличием дуоденального содержимого, достоверно увеличивает частоту развития кишечной метаплазии с дисплазией и АКП по сравнению с кислыми значениями рН. Следовательно, купирование дуоденального рефлюкса может быть важным этапом профилактики развития АКП. Среди компонентов дуоденального содержимого, оказывающего повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, наиболее изучена роль желчных кислот. Присутствие гидрофобных желчных кислот, а именно дезоксихолевой кислоты (ДХК), связано с окислительным повреждением ДНК в очагах цилиндроклеточной метаплазии кишечного типа. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), гидрофильная желчная кислота, является природным конкурентным ингибитором ДХК и предотвращает повреждение ДНК и активацию ядерного фактора-кВ (NF-кВ), вызванные токсичными желчными кислотами в эпителиальных клетках пищевода при ПБ. Цитопротективный эффект УДХК, направленный на предотвращение повреждения ДНК и повышение репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии ПБ, позволяет рассматривать этот препарат в качестве средства химиопрофилактики у пациентов с диагнозом ГЭРБ.

Заключение. Добавление к базовой терапии препаратов УДХК патогенетически обосновано у пациентов с ГЭРБ в случае наличия дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Назначение комплексной терапии снизит частоту развития эрозивного эзофагита, прогрессирования ПБ с развитием дисплазии и аденокарциномы, обусловленных воздействием желчных кислот.

Ключевые слова: дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, желчная кислота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, рН-импедансометрия, урсодезоксихолевая кислота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сторонова О.А., Параскевова А.В., Макушина А.А. Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):90–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-90-98>

The Role of Duodenogastroesophageal Reflux in the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease: From Esophagitis to Adenocarcinoma

Olga A. Storonova*, Anna V. Paraskevova, Anastasiia A. Makushina

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

Aim: to present data on the role of bile acids in the progression of Barrett's esophagus (BE) and the development of esophageal dysplasia and adenocarcinoma and to provide a rationale for the use of ursodeoxycholic acid in addition to basic therapy in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

Key points. The prevalence of GERD in the world is 13.98 %. In the absence of the necessary treatment or non-compliance with the recommended regimens and duration of drug use, complications of GERD develop such as stricture, bleeding, BE, which, in turn, is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma (EAC). The basic therapy for GERD is proton pump inhibitors (PPIs), but up to 40 % of patients do not fully respond to PPI monotherapy, which indicates the need to consider, among the factors in the pathogenesis of GERD, the persistence of weakly acidic and weakly alkaline refluxes, the presence of which can be diagnosed by performing 24-hour impedance-pH monitoring. It has been proven that refluxate is predominantly acidic in nature in 50 % of patients with GERD, acidic with a bile component in 39.7 %, and 10.3 % of patients have bile reflux. The weakly alkaline nature of reflux, due to the presence of duodenal contents, significantly increases the incidence of intestinal metaplasia with dysplasia and EAC compared to acidic pH values. Therefore, stopping duodenal reflux may be an important step in preventing the development of EAC. Among the components of duodenal contents that have a damaging effect on the mucous membrane of the esophagus, the role of bile acids has been most studied. The presence of hydrophobic bile acids, namely deoxycholic acid (DCA), is associated with oxidative DNA damage in lesions of intestinal-type columnar cell metaplasia. Ursodeoxycholic acid (UDCA), a hydrophilic bile acid, is a natural competitive inhibitor of DCA and prevents DNA damage and nuclear factor- κ B (NF- κ B) activation caused by toxic bile acids in BE epithelial cells. The cytoprotective effect of UDCA, aimed at preventing DNA damage and increasing the reparative capacity of cells in the metaplastic epithelium of the BE, allows us to consider this drug as a means of chemoprophylaxis in patients diagnosed with GERD.

Conclusion. The addition of UDCA drugs to the basic therapy is pathogenetically justified in patients with GERD in the presence of duodenogastroesophageal reflux. Prescribing complex therapy will reduce the incidence of esophagitis, progression of BE with the development of dysplasia and adenocarcinoma caused by exposure to bile acids.

Keywords: duodenogastroesophageal reflux, bile acid, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, impedance-pH monitoring, ursodeoxycholic acid

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

For citation: Storonova O.A., Paraskevova A.V., Makushina A.A. The Role of Duodenogastroesophageal Reflux in the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease: From Esophagitis to Adenocarcinoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):90–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-90-98>

В мире неуклонно растет распространенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в связи с чем вопросы, связанные с ее диагностикой и лечением, не теряют актуальности и занимают значимое место в гастроэнтерологии. Симптомы заболевания снижают качество жизни пациента, влекут за собой изменение образа его жизни, а также требуют порой постоянного приема лекарственных препаратов и проведения хирургического вмешательства. Согласно данным, полученным в недавнем метаанализе, в который вошло 102 исследования, мировая распространенность ГЭРБ составила 13,98 % (95%-ный доверительный интервал (ДИ): 12,47–15,56 %) [1].

В России в последние годы проведен ряд крупных исследований, посвященных анализу распространенности изжоги и собственно ГЭРБ. В 2006–2007-х годах в 6 городах – Санкт-Петербурге, Красноярске, Казани, Кемерове, Рязани и Саранске – проводили опрос населения, и среди 7828 опрошенных 47,5 % респондентов указали, что когда-либо испытывали изжогу [2]. В другом многоцентровом исследовании, результаты которого были опубликованы в 2022 г., анкетированы 7216 пациентов поликлиник в возрасте от 18 до 90 лет, далее в ходе работы проанализированы 6132 анкеты. По результатам этого исследования, распространенность ГЭРБ среди пациентов поликлиник составила 34,2 % [3].

При отсутствии необходимого лечения или несоблюдении рекомендованных схем и длительности приема препаратов развиваются такие осложнения ГЭРБ, как стриктура, кровотечение, пищевод Баррета (ПБ), который, в свою очередь, является фактором риска развития аденокарциномы пищевода (АКП) [4].

L.H. Eusebi et al., обобщив результаты 44 исследований, провели метаанализ, по данным которого частота гистологически верифицированного ПБ у пациентов с ГЭРБ составила 7,2 % (95% ДИ: 5,4–9,3 %), тогда как эндоскопические признаки ПБ были выявлены у 12,0 % больных (95% ДИ: 5,5–20,3 %) [5]. При этом риск развития АКП у пациентов с ПБ без дисплазии эпителия составляет около 0,2–0,5 % в год, при наличии дисплазии низкой степени ежегодный риск увеличивается до 0,7 %, а у пациентов с дисплазией высокой степени риск развития неоплазии составляет уже около 7 % в год [6]. В России, по данным эпидемиологических исследований, заболеваемость раком пищевода в 2010 г. составляла 5,2 случая на 100 000 населения, а в 2020 г. – 5,4 случая на 100 000 населения [7]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости составил 0,96 %, рост заболеваемости за 10 лет – 10,18 % [8].

В основе патогенеза ГЭРБ лежит нарушение функции пищевода-желудочного перехода

в сочетании с нарушением клиренса пищевода [4, 9]. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) вызывает высвобождение воспалительных цитокинов и хемокинов, способствующих развитию эзофагита и его клинических проявлений [10].

Согласно Монреальской классификации, клинические проявления у пациентов с ГЭРБ разделяют на пищеводные и внепищеводные. Среди пищеводных жалоб в первую очередь следует выделить изжогу и регургитацию как наиболее специфичные для больных ГЭРБ [11, 12].

В сознании многих врачей с развитием изжоги и повреждением слизистой оболочки традиционно связано наличие кислого рефлюкса, который купируется приемом антисекреторных препаратов, что, собственно, способствует заживлению эрозивного поражения пищевода у пациентов с ГЭРБ. Ранее такое заживление рассматривалось как терапевтический успех, но в настоящее время становится понятным, что интенсивность симптомов, в частности изжоги, плохо коррелирует с наличием и степенью тяжести эзофагита, а симптомы могут сохраняться, несмотря на заживление эрозий. Эта взаимосвязь наиболее отчетливо проявляется в более низких показателях ответа на антисекреторную терапию у пациентов с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ) по сравнению с эрозивной формой заболевания. Следовательно, не только наличие кислого рефлюкса является причиной развития изжоги. Поэтому неудивительно, что за последнее десятилетие произошла смена парадигмы в отношении пациентов с изжогой, особенно касаясь пациентов с НЭРБ [13].

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс (ДГЭР), обычно называемый «желчным рефлюксом», представляет собой заброс содержимого двенадцатиперстной кишки, включая желчь, через желудок в пищевод. Дуоденогастральный рефлюкс (ДГР), состояние, обязательно предшествующее ДГЭР, может возникать спорадически в межпищеварительный период и постпрандиально у здоровых добровольцев [14], а у больных ГЭРБ — также при нарушении антродуоденальной координации в ночные и утренние часы [15]. Объективным методом диагностики ДГР признана рН-метрия желудка, графики которой представлены на рисунке 1. Рефлюкс определяется как увеличение рН в желудке выше 5,0 (до 8,0) единиц, которое не связано с приемом пищи. ДГР считается выраженным, если длительность всех его эпизодов превышает 10 % времени мониторинга рН желудка.

Для верификации в просвете пищевода рефлюктата, содержащего желчные кислоты, трипсин, лизолецитин, были предложены различные методики. В ранних работах в конце прошлого века исследователи определяли наличие желчи, трипсина и щелочных веществ в аспирационном материале, при проведении эндоскопической биопсии и сцинтиграфии [16–18]. Позже более современным методом количественной оценки содержания уровня билирубина в рефлюктате был признан метод

оптоволоконной спектрофотометрии, основанный на определении абсорбционного спектра билирубина (например, с помощью аппарата Bilitec™ 2000 производства американской компании «Medtronic») [19]. В дальнейшем широкое применение получил метод многоканальной внутрипищеводной рН-импедансометрии, способный идентифицировать наличие рефлюкса в пищевод независимо от рН забрасываемого рефлюктата, то есть появилась возможность определять не только кислые ($\text{pH} < 4$), но и слабокислые ($4 < \text{pH} < 7$) и слабощелочные ($\text{pH} > 7$) ГЭР, а также их физические характеристики (жидкость, газ, смешанный состав). Одновременно с введением в широкую клиническую практику рН-импедансометрии пищевода использование Bilitec™ 2000 практически полностью прекратилось. Однако следует учитывать, что выявление «некислого» или «щелочного» рефлюкса не является полным эквивалентом «желчного рефлюкса», поскольку амбулаторные исследования рН и Bilitec™ 2000 в отсутствие кислотосупрессивной терапии показали, что ДГЭР может возникать и при кислых показателях рН [20–22].

Среди компонентов дуоденального содержимого, оказывающих повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, наиболее изучена роль желчных кислот. Установлено, что конъюгированные с таурином желчные соли (тауродезоксихолат и таурохолат) оказывают более выраженный повреждающий эффект на слизистую пищевода при кислом значении рН (константа диссоциации обеих кислот (pKa) составляет 1,9), что определяет их синергизм с соляной кислотой в патогенезе эзофагита. Следует отметить, что конъюгированные желчные кислоты в кислой среде ослабляют токсичное действие пепсина на слизистую оболочку пищевода. Неконъюгированные желчные кислоты более токсичны при рН в пределах 5–8 единиц. Таким образом, при подавлении кислотопродуцирующей функции желудка повреждающее действие рефлюктата, содержащего неконъюгированные желчные кислоты, усиливается. Приведенные данные могут объяснять недостаточный клинический ответ на монотерапию антисекреторными препаратами у 15–20 % больных [23, 24].

В проведенном недавно систематическом обзоре С. Vasnayake et al., включающем в себя 66 научных статей, изучалась распространенность ДГЭР среди пациентов с ГЭРБ. При анализе аспирационного содержимого из пищевода, проведенном в 5 работах, и выполнении оптоволоконной спектрофотометрии, выбранной методом диагностики в 23 исследованиях, распространенность ДГЭР среди больных ГЭРБ варьировала в пределах 20–94 и 10–97 % соответственно, при этом разница не достигала статистически значимых различий. При этом процент времени, в течение которого был зарегистрирован ДГЭР методом оптоволоконной спектрофотометрии, по данным разных авторов, составлял от 2,4 до 19 % от времени исследования [25].

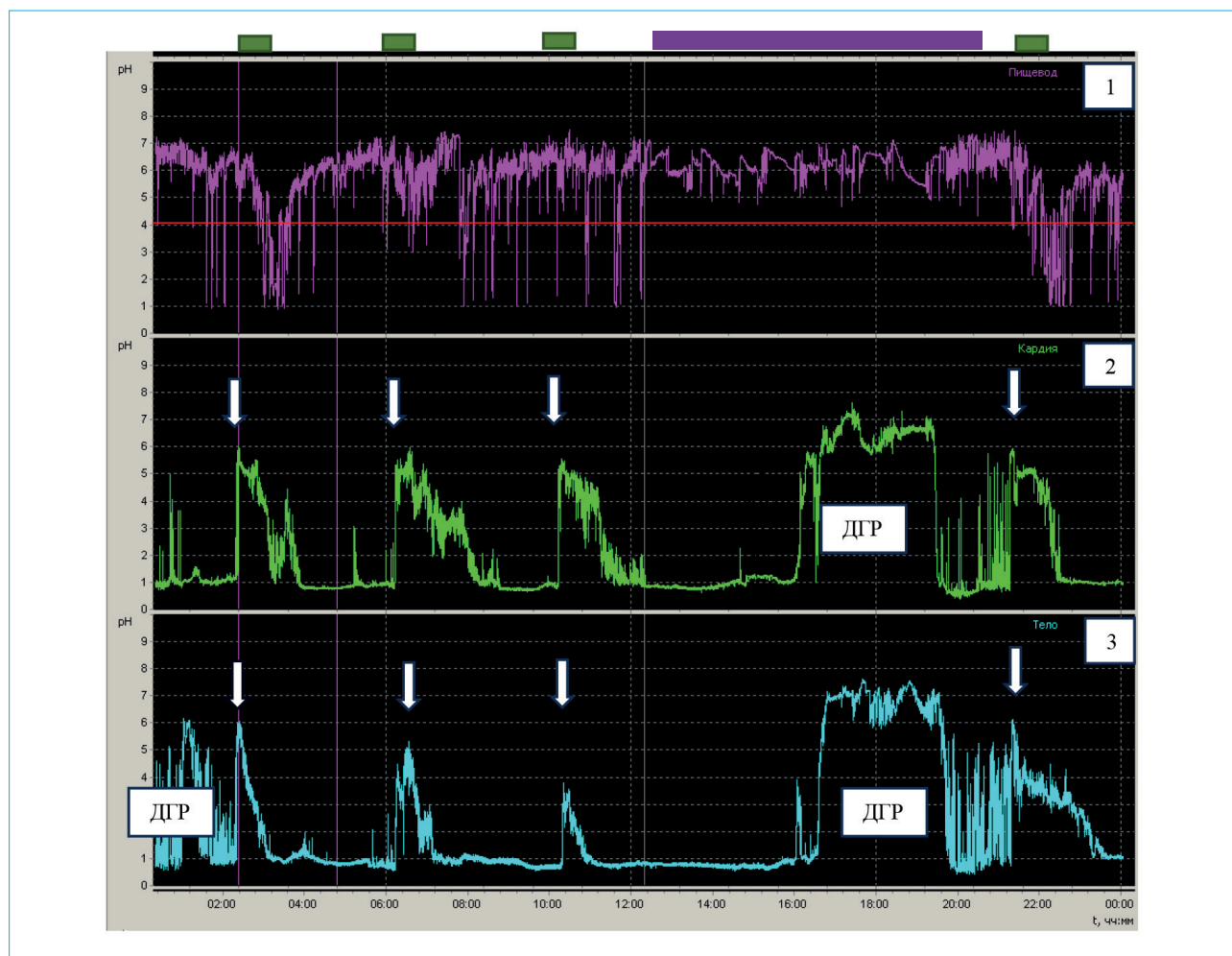


Рисунок 1. pH-метрия пищевода, кардиального отдела и тела желудка: 1 – график pH в пищеводе (кислые ГЭР – снижение pH ниже 4 единиц); 2 – график pH в кардиальном отделе желудка; 3 – график pH в теле желудка; зеленая горизонтальная линия – прием пищи; белая стрелка – буферное действие пищи; фиолетовая горизонтальная линия – положение лежа; ДГР – дуоденогастральный рефлюкс (здесь и далее – собственные данные клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко)

Figure 1. pH-metry of the esophagus, cardia and body of the stomach: 1 – pH graph in the esophagus (acid GER – decrease in pH below 4 units); 2 – pH graph in the cardia; 3 – pH graph in the body of the stomach; green horizontal line – food intake; white arrow – buffering effect of food; purple horizontal line – lying position; ДГР – duodenogastric reflux (hereinafter – own data from the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology)

Согласно полученным данным, чаще ДГЭР выявляется у пациентов с эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ), чем НЭРБ (22–80 % vs. 10–63 % соответственно). Анализ 23 работ доказал, что в группе больных ЭРБ, осложненной пищеводом Баррета, распространенность и степень выраженности ДГЭР были достоверно выше по сравнению с группой пациентов с ЭРБ с неосложненным течением, НЭРБ и группой здоровых добровольцев ($p < 0,05$). Распространенность рефлюкса среди больных с ПБ варьировала от 50 до 100 %, а процент времени регистрации ДГЭР был определен в пределах от 7,8 до 48 % [25].

Кроме того, при анализе 8 исследований у больных с гистологически доказанным ПБ изучалась взаимосвязь распространенности ДГЭР с длиной сегмента ПБ, наличием или отсутствием признаков дисплазии и АКП. Авторы показали, что большая распространенность и длительность ДГЭР имели место среди пациентов с развитием дисплазии, АКП и длинным сегментом ПБ, нежели у больных без дисплазии, аденокарциномы пищевода или с коротким сегментом ПБ. Таким образом, становится очевидным, что присутствие в рефлюкate содержимого двенадцатиперстной кишки существенно утяжеляет течение ГЭРБ [25].

Показано, что наличие в рефлюктате гидрофобных желчных кислот, а именно дезоксихолевой кислоты (ДХК), связано с окислительным повреждением ДНК в очагах цилиндроклеточной метаплазии кишечного типа. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), гидрофильная желчная кислота, является природным конкурентным ингибитором ДХК и предотвращает повреждение ДНК и активацию ядерного фактора-κВ (NF-κB), вызванные токсичными желчными кислотами в эпителиальных клетках при ПБ [26–28].

Представляет интерес работа X. Nuo et al., в которой изучалось повреждающее воздействие слабокислой среды желудка (рН = 5,5) в комбинации с желчными кислотами на слизистую оболочку пищевода. В проведенных *in vitro* исследованиях биоптатов пищевода у больных ПБ было продемонстрировано, что слабокислые растворы желчных солей, сходные по составу с желудочным соком пациентов, получающих антисекреторную терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП), генерируют активные формы кислорода и вызывают окислительное повреждение ДНК в метаплазированном цилиндроклеточном эпителии пищевода Баррета и дальнейшее развитие аденокарциномы. Таким образом, повреждение ДНК, вызванное рефлюксом желудочного сока у пациентов, получающих ИПП, может способствовать канцерогенезу пищевода Баррета и лежать в основе растущей частоты развития АКП, несмотря на широкое использование ИПП. Кроме того, авторы подробно изучили роль гена *p38* в реакции ПБ на окислительное повреждение ДНК эпителия и в последующей репарации под воздействием токсичных желчных кислот. Было продемонстрировано, что активация *p38* вызывает уменьшение доли клеток, вступающих в S-фазу деления, что может дать этим клеткам время для восстановления их поврежденной ДНК перед репликацией. А добавление в эксперименте УДХК способствовало увеличению активности *p38*, что доказывает ее высокую эффективность в предотвращении повреждения ДНК и повышении репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии. Эти результаты выявили новые потенциальные мишени для химиопрофилактики у пациентов с пищеводом Баррета [29].

В другой экспериментальной работе, проведенной на крысах, китайские исследователи смоделировали развитие дуоденогастроэзофагеального рефлюкса путем выполнения животным эзофагодуоденостомии. Далее авторы определяли влияние уровня рН рефлюктата на развитие аденокарциномы пищевода спустя 40 недель после оперативного вмешательства. Было показано, что слабощелочной характер рефлюктата, обусловленный наличием дуоденального содержимого, достоверно увеличивает частоту развития кишечной метаплазии с дисплазией и АКП по сравнению с группой с кислыми значениями рН ($p < 0,01$). Следовательно,

купирование дуоденального рефлюкса может быть важным этапом профилактики развития АКП [30].

Цитопротективное действие УДХК было доказано в экспериментальной работе E. Ojima et al., проведенной на лабораторных крысах. Исследуемые животные после создания модели развития у них ДГЭР были разделены на основную группу, которая получала корм с добавками УДХК в течение 40 недель, и контрольную группу, которая питалась кормом без добавок. В группе, принимавшей УДХК, эзофагит был менее выраженным, частота развития ПБ была значительно ниже ($p < 0,05$), случаи рака пищевода не наблюдались, в то время как в контрольной группе было выявлено несколько случаев АКП ($p < 0,05$). Количество УДХК в желчи было равно $32,7 \pm 11,4$ ммоль/л в группе крыс, получавшей этот препарат, и $0,82 \pm 0,33$ ммоль/л в контрольной группе ($p < 0,05$). Кроме того, интенсивность экспрессии NF-κB была выше в контрольной группе, чем в группе УДХК ($p < 0,05$). Таким образом, цитопротективное действие УДХК может быть использовано с целью профилактики развития аденокарциномы пищевода [31].

Как отмечалось выше, УДХК защищает клетки пищевода от окислительного стресса, вызванного цитотоксичными желчными кислотами. В недавней работе американские исследователи изучали цитопротективный эффект препаратов, содержащих УДХК, в отношении слизистой оболочки пищевода у 29 больных ГЭРБ с гистологически подтвержденным ПБ и наличием ДГЭР. Пациентам проводилось лечение УДХК в суточной дозе 13–15 мг/кг массы тела в течение 6 месяцев. Клиническую эффективность УДХК определяли путем оценки изменений в составе желчных кислот в содержимом желудка и маркеров окислительного повреждения ДНК в биоптатах из сегмента ПБ. Концентрацию желчных кислот измеряли методом жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Исходно количество УДХК составляло 18,2 % от общего показателя конъюгированных и неконъюгированных желчных кислот. После курса лечения препаратами УДХК содержание этой кислоты значительно увеличилось и составило 93,4 % от общего количества желчных кислот ($p < 0,0001$). Таким образом, при анализе желудочного содержимого у этих больных наблюдались положительные изменения в составе желчных кислот в сторону увеличения нетоксичных форм. Экспрессия маркеров окислительного повреждения ДНК оценивалась в биоптатах пищевода Баррета иммуногистохимическим методом. Экспрессия тканевых биомаркеров (8-гидроксидезоксигуанозин, 8OhdG; маркеров клеточной пролиферации (Ki67) и апоптоза (расщепленная каспаза-3)) не изменилась после 6 месяцев лечения УДХК. Полученные данные указывают на необходимость дальнейшего изучения терапевтического спектра применения УДХК при рефлюкс-эзофагите и ПБ [32].

В то же время в течение 5-летнего проспективно-рандомизированного исследования по изучению эффективности лечения ПБ у пожилых пациентов под наблюдением находились две группы больных: группа А непрерывно получала монотерапию ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сутки), в группе Б было назначено комбинированное лечение ИПП (омепразол 20 мг 2 раза в сутки) и препаратом УДХК (в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки). В конце периода наблюдения в группе, находившейся на монотерапии ИПП, отмечено снижение частоты ПБ на 6,7 % случаев, тогда как у пациентов, получавших комбинированное лечение ИПП и препаратом УДХК, частота ПБ снизилась на 32,3 % ($p = 0,03$). Через 5 лет лечения эзофагит диагностирован у 53,3 % пациентов группы А и лишь у 12,9 % лиц группы Б ($p = 0,002$). Отдельно следует отметить, что в обеих группах до начала лечения дисплазия не определялась. В группе А через 5 лет монотерапии ИПП дисплазия возникла у 16,7 % пациентов (ОШ = 0,08; 95% ДИ: 0,00–1,44; $p = 0,06$). В группе Б через 5 лет наблюдения дисплазия

не была диагностирована ни у одного из пациентов. Отличие по группам частоты развития дисплазии приближалось к достоверно значимому уровню (ОШ = 13,59; 95% ДИ: 0,72–257,49; $p = 0,06$). Таким образом, авторами сделан вывод о более высокой эффективности комбинированной терапии ИПП и препаратом УДХК по сравнению с монотерапией ИПП пищевода Баррета и эзофагита у пожилых пациентов [33].

На сегодняшний день рН-импедансометрия, признанная «золотым стандартом» диагностики ГЭРБ, является в клинической практике единственным методом исследования, позволяющим оценить физические и химические характеристики рефлюктата [34–38]. В литературе употребляется термин «щелочной рефлюкс», но очевидно, что «чистый» щелочной рефлюкс возможен лишь у пациентов с полным прекращением секреции соляной кислоты, то есть при состоянии анацидности, о которой можно с уверенностью говорить лишь при условии тотальной гастрэктомии. В клинической практике у большинства больных рефлюктат представляет

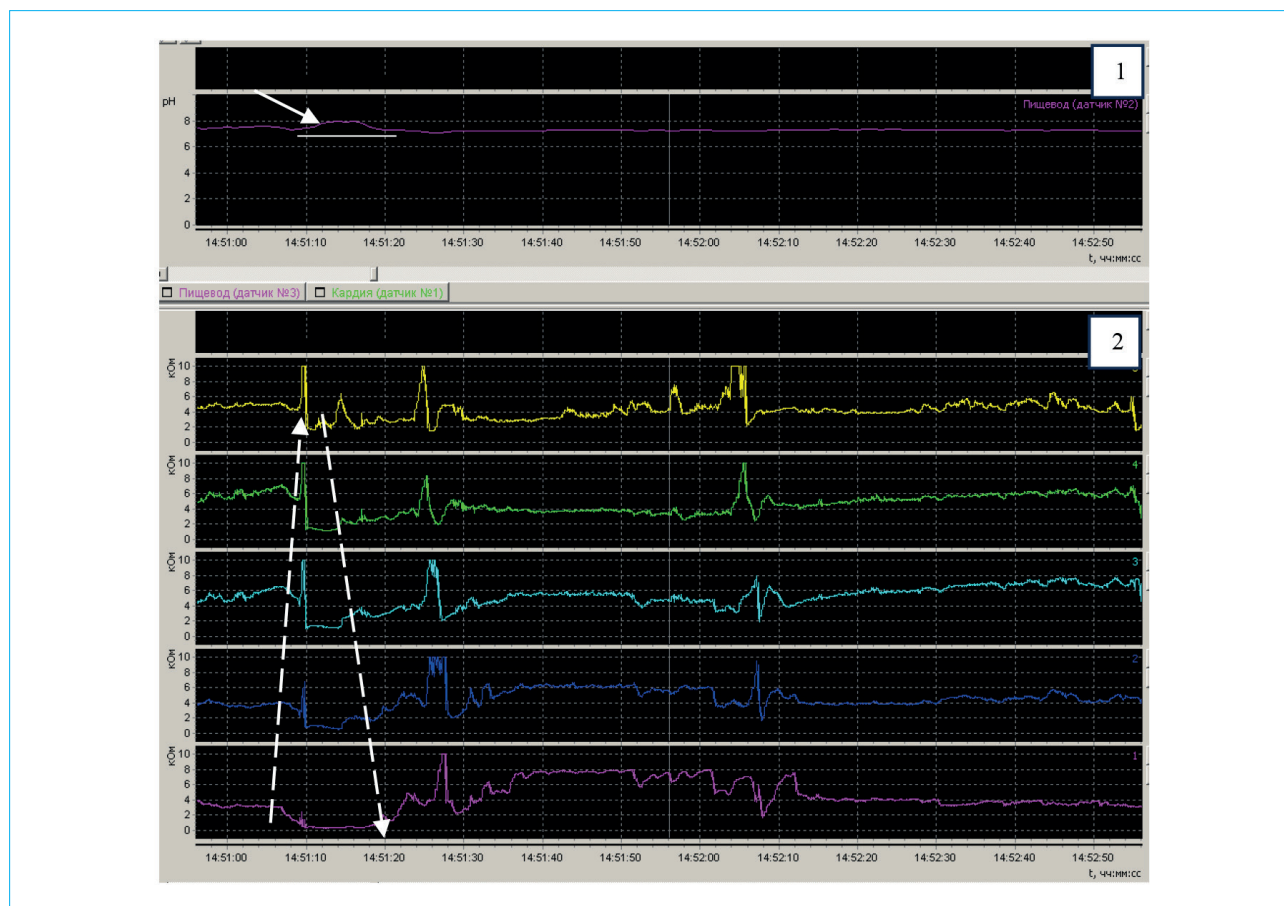


Рисунок 2. рН-импедансометрия пищевода: 1 – график рН в пищеводе; 2 – графики импеданса в пищеводе; во время рефлюкса (пунктирная стрелка) в пищеводе регистрируются слабощелочные значения рН – 8 единиц (сплошная стрелка)

Figure 2. pH impedance monitoring of the esophagus: 1 – graph of pH in the esophagus; 2 – impedance graphs in the esophagus; during reflux (dashed arrow), weakly alkaline pH values are recorded in the esophagus – 8 units (solid arrow)

с собой смесь щелочного дуоденального секрета и кислого желудочного сока, что и определяет значение внутрипищеводного рН, а именно концентрацию ионов H^+ , в зависимости от преобладания того или иного компонента, что и возможно определить при проведении рН-импедансометрии.

В научной работе, выполненной в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, изучалась степень повреждения слизистой оболочки пищевода в зависимости от характера воздействующего на нее рефлюктата. Пациентам с ГЭРБ ($n = 151$) была выполнена суточная рН-импедансометрия на приборе отечественного производства «Гастроскан-ИАМ» (НПП «Исток-Система», Фрязино), эзофагогастродуоденоскопия, морфологическое исследование биопсийного материала проведено в 111 случаях. При изучении биоптатов оценивали степень выраженности и активность воспаления, наличие и тип метаплазии, наличие и степень выраженности дисплазии. В дальнейшем результаты объективного, эндоскопического и морфологического исследований сопоставляли с показателями суточной рН-импедансометрии для определения морфофункциональных особенностей ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата. В результате анализа полученных данных авторы сделали вывод, что в группе больных ГЭРБ с преимущественно щелочным рефлюктатом (рис. 2) степень и активность воспаления не отличалась от группы больных ГЭРБ с преимущественно кислым характером рефлюктата, однако в данной группе отмечалось более частое развитие кишечной метаплазии эпителия пищевода и дисплазии, которые были выявлены у 42,9 и 9,5 % больных соответственно [39].

Основными группами препаратов, используемыми в лечении ГЭРБ, являются ИПП и калий-конкурентные блокаторы протонной помпы. В качестве дополнительной терапии в различных комбинациях, в том числе с перечисленными антисекреторными препаратами, можно применять блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, урсодезоксихолевую кислоту, эзофагопротекторы, альгинаты, антациды, прокинетики, ребамипид [4, 40].

На сегодняшний день в клинической практике наиболее часто врачи назначают ИПП. Однако

до 40 % пациентов не отвечают полностью на монотерапию ИПП [41], что свидетельствует о необходимости учитывать, помимо воздействия соляной кислоты, другие факторы патогенеза ГЭРБ, а именно нарушение пищевода клиренса, персистенцию слабокислых и слабощелочных рефлюксов и др. В диссертационной работе А.С. Трухманова показано, что гастроэзофагеальный рефлюктат имеет преимущественно кислый характер у 50 % больных ГЭРБ, кислый с желчным компонентом — у 39,7 %, и 10,3 % пациентов имеют желчный рефлюкс [42]. Следовательно, в таком случае дополнительно могут быть назначены в различных комбинациях антациды, препараты УДХК, прокинетики, гастропротекторы и другие лекарственные средства. Основанием для применения УДХК при эзофагите и ПБ, обусловленными ДГЭР, служит ее цитопротективный эффект, в том числе высокая эффективность в предотвращении повреждения ДНК и повышение репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии пищевода Баррета, о которых было сказано выше.

Таким образом, наличие в рефлюктате пищевода содержимого двенадцатиперстной кишки может приводить к прогрессированию пищевода Баррета и развитию дисплазии и аденокарциномы. Эффективность терапии препаратами УДХК обусловлена снижением доли гидрофобных токсичных желчных кислот в желчи с одновременным увеличением доли гидрофильной УДХК. Учитывая высокую распространенность щелочного и смешанного рефлюкса среди пациентов с диагнозом ГЭРБ и более тяжелое ее течение, добавление к базовой терапии препаратов УДХК представляется целесообразным в подавляющем большинстве случаев. Данная стратегия может снизить частоту развития эзофагита и пищевода Баррета, обусловленных воздействием компонентов дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Цитопротективный эффект УДХК, направленный на предотвращение повреждения ДНК и повышение репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии, позволяет рассматривать этот препарат в качестве метода химиопрофилактики у пациентов с диагнозом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Литература / References

1. Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
2. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;6:4–12. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasilyev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Multicenter study "Epidemiology of GERD in Russia" (MEGRE): First results. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2009;6:4–12. (In Russ.).]
3. Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кириленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(1):48–56. (In Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Ланина Т.Л., Сторонова О.А., Заиратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассо-

- циации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
5. Eusebi L.H., Ciota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's esophagus and esophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2021;70(3):456–63. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321365
 6. Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
 7. *Здравоохранение в России*. 2021: Статистический сборник/Росстат. М., 2021. [Healthcare in Russia. 2021: Statistical digest/Rosstat. Moscow, 2021. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2021.pdf>
 8. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. (In Russ.)].
 9. Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
 10. Ustaoglu A., Nguyen A., Spechler S., Sifrim D., Souza R., Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2020;32(12):e14022. DOI: 10.1111/nmo.14022
 11. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
 12. Numans M.E., Lau J., de Wit N.J., Bonis P.A. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):518–27. DOI: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00011
 13. Ang D., Sifrim D., Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2008;5(7):383–92. DOI: 10.1038/ncpgasthep1160
 14. Koek G.H., Vos R., Sifrim D., Cuomo R., Janssens J., Tack J. Mechanisms underlying duodenogastric reflux in man. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(2):191–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00633.x
 15. Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В. Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Феоктистова К.В. Билиарный рефлюкс-гастрит: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Клиническая медицина*. 2023;101(7–8):404–9. [Sheptulin A.A., Storonova O.A., Pavlov P.V., Tertychny A.S., Protsenko D.D., Feoktistova K.V. Biliary reflux gastritis: Features of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2023;101(7–8):404–9. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-404-409
 16. Gotley D.C., Morgan A.P., Cooper M.J. Bile acid concentrations in the refluxate of patients with reflux esophagitis. *Br J Surg*. 2005;75(6):587–90. DOI: 10.1002/bjs.1800750632
 17. Nasrallah S.M., Johnston G.S., Gadacz T.R., Kim K.M. The significance of gastric bile reflux seen at endoscopy. *J Clin Gastroenterol*. 1987;9(5):514–7. DOI: 10.1097/00004836-198710000-00004
 18. Drane W.E., Karvelis K., Johnson D.A., Silverman E.D. Scintigraphic evaluation of duodenogastric reflux. Problems, pitfalls, and technical review. *Clin Nucl Med*. 1987;12(5):377–84. DOI: 10.1097/00003072-198705000-00011
 19. Vaezi M.F., Lacamera R.G., Richter J.E. Validation studies of Bilitec 2000: An ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol Liver Physiol*. 1994;267(6 Pt 1):G1050–7. DOI: 10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1050
 20. Koek G.H., Tack J., Sifrim D., Lerut T., Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2033–40. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03863.x
 21. Vaezi M.F., Richter J.E. Synergism of acid and duodenogastric reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery*. 1995;117(6):699–704. DOI: 10.1016/S0039-6060(95)80015-8
 22. Pauwels A., Blondeau K., Mertens V., Farre R., Verbeke K., Dupont L.J., et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34(7):799–807. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04786.x
 23. Vaezi M.F., Richter J.E. Duodenogastric-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2000;14(5):719–29. DOI: 10.1053/bega.2000.0120
 24. Бувеевров А.О., Ланина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита. *Фарматека*. 2006;116(1):1–5. [Bueverov A.O., Lanina T.L. Duodenogastric reflux as a cause of reflux esophagitis. *Farmateka*. 2006;116(1):1–5. (In Russ.)].
 25. Basnayake C., Geeraerts A., Pauwels A., Koek G., Vaezi M., Vanuytsel T., et al. Systematic review: Duodenogastric (biliary) reflux prevalence, symptoms, oesophageal lesions and treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;54(6):755–78. DOI: 10.1111/apt.16533
 26. Peng S., Huo X., Rezaei D., Zhang Q., Zhang X., Yu C., et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2014;307(2):G129–39. DOI: 10.1152/ajpgi.00085.2014
 27. Souza R.F. From reflux esophagitis to esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis*. 2016;34(5):483–90. DOI: 10.1159/000445225
 28. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(6):22–9. [Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunkov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva K.B., et al. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results of the USPEH study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;29(6):22–9. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29
 29. Huo X., Dunbar K.B., Zhang X., Zhang Q., Spechler S.J., Souza R.F. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2020;318(3):G464–78. DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2019
 30. Cheng P., Li J.S., Gong J., Zhang L.F., Chen R.Z. Effects of refluxate pH values on duodenogastric reflux-induced esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2011;17(25):3060–5. DOI: 10.3748/wjg.v17.i25.3060
 31. Ojima E., Fujimura T., Oyama K., Tsukada T., Kinoshita J., Miyashita T., et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma in a rat model by ursodeoxycholic acid. *Clin Exp Med*. 2015;15(3):343–50. DOI: 10.1007/s10238-014-0301-x

32. Banerjee B., Shaheen N.J., Martinez J.A., Hsu C.-H., Trowers E., Gibson B.A., et al. Clinical study of ursodeoxycholic acid in Barrett's esophagus patients. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2016;9(7):528–33. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-15-0276
33. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. *Фарматека*. 2015;265(2):62–5. [Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The experience of prolonged therapy of patients with Barrett's esophagus. *Farmateka*. 2015;265(2):62–5. (In Russ.)].
34. Трухманов А.С., Кайбышева В.О. рН-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. [Trukhmanov A.S., Kaibysheva V.O. pH-impedancemetry of the esophagus. A manual for doctors. Moscow: "Medpraktika-M" Publ., 2013. (In Russ.)].
35. Sifrim D., Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis*. 2008;40(3):161–6. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.023
36. Трухманов А.С., Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Внутрпищеводная рН-импедансометрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;1:16–25. [Trukhmanov A.S., Kaibysheva V.O., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Intraesophageal p-impedance measurement in diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014;1:16–25. (In Russ.)].
37. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R., Katzka D., Pandolfino J., Savarino E., et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut*. 2024;73(2):361–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616
38. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al.; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(10):1–15. DOI: 10.1111/nmo.13067
39. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Пономарев А.Б., Напалкова Н.Н. и др. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;5:28–36. [Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Konkov M.Yu., Ponomarev A.B., Napalkova N.N., et al. Esophageal morphofunctional changes at gastroesophageal reflux disease in relation to the type of refluxate. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2014;5:28–36. (In Russ.)].
40. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N., Ihara E., Kuriabayashi S., Akiyama J., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(4):267–85. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z
41. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consensus paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075
42. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Trukhmanov A.S. Gastroesophageal reflux disease: Clinical variants, prognosis, treatment. *Abstract of the Dissertation of Cand. Sci. (Med.)*. Moscow, 2008. (In Russ.)].

Сведения об авторах

Сторонова Ольга Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики 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: storonova_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Параскевова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики 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: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Макушина Анастасия Алексеевна — 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: makushina_a_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Information about the authors

Olga A. Storonova* — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Anna V. Paraskevova — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Anastasiia A. Makushina — Postgraduate at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: makushina_a_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Поступила: 06.04.2024 Принята: 23.05.2024 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 06.04.2024 Accepted: 23.05.2024 Published: 30.06.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author



The Role of Duodenogastroesophageal Reflux in the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease: From Esophagitis to Adenocarcinoma

Olga A. Storonova*, Anna V. Paraskevova, Anastasiia A. Makushina

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

Aim: to present data on the role of bile acids in the progression of Barrett's esophagus (BE) and the development of esophageal dysplasia and adenocarcinoma and to provide a rationale for the use of ursodeoxycholic acid in addition to basic therapy in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD).

Key points. The prevalence of GERD in the world is 13.98 %. In the absence of the necessary treatment or non-compliance with the recommended regimens and duration of drug use, complications of GERD develop such as stricture, bleeding, BE, which, in turn, is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma (EAC). The basic therapy for GERD is proton pump inhibitors (PPIs), but up to 40 % of patients do not fully respond to PPI monotherapy, which indicates the need to consider, among the factors in the pathogenesis of GERD, the persistence of weakly acidic and weakly alkaline refluxes, the presence of which can be diagnosed by performing 24-hour impedance-pH monitoring. It has been proven that refluxate is predominantly acidic in nature in 50 % of patients with GERD, acidic with a bile component in 39.7 %, and 10.3 % of patients have bile reflux. The weakly alkaline nature of reflux, due to the presence of duodenal contents, significantly increases the incidence of intestinal metaplasia with dysplasia and EAC compared to acidic pH values. Therefore, stopping duodenal reflux may be an important step in preventing the development of EAC. Among the components of duodenal contents that have a damaging effect on the mucous membrane of the esophagus, the role of bile acids has been most studied. The presence of hydrophobic bile acids, namely deoxycholic acid (DCA), is associated with oxidative DNA damage in lesions of intestinal-type columnar cell metaplasia. Ursodeoxycholic acid (UDCA), a hydrophilic bile acid, is a natural competitive inhibitor of DCA and prevents DNA damage and nuclear factor- κ B (NF- κ B) activation caused by toxic bile acids in BE epithelial cells. The cytoprotective effect of UDCA, aimed at preventing DNA damage and increasing the reparative capacity of cells in the metaplastic epithelium of the BE, allows us to consider this drug as a means of chemoprophylaxis in patients diagnosed with GERD.

Conclusion. The addition of UDCA drugs to the basic therapy is pathogenetically justified in patients with GERD in the presence of duodenogastroesophageal reflux. Prescribing complex therapy will reduce the incidence of esophagitis, progression of BE with the development of dysplasia and adenocarcinoma caused by exposure to bile acids.

Keywords: duodenogastroesophageal reflux, bile acid, gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, esophageal adenocarcinoma, impedance-pH monitoring, ursodeoxycholic acid

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

For citation: Storonova O.A., Paraskevova A.V., Makushina A.A. The Role of Duodenogastroesophageal Reflux in the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease: From Esophagitis to Adenocarcinoma. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):90–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-90-98>

Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы

О.А. Сторонова*, А.В. Параскевова, А.А. Макушина

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

Цель: представить данные о роли желчных кислот в прогрессировании пищевода Баррета (ПБ) и развитии дисплазии и аденокарциномы пищевода (АКП) и дать обоснование применению урсодезоксихолевой кислоты дополнительно к базовой терапии у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Основные положения. Распространенность ГЭРБ в мире составляет 13,98 %. При отсутствии необходимого лечения или несоблюдении рекомендованных схем и длительности приема препаратов развиваются такие осложнения ГЭРБ, как стриктура, кровотечение, ПБ, который, в свою очередь, является фактором риска развития АКП. Базовой терапией ГЭРБ являются ингибиторы протонной помпы (ИПП), однако до 40 %

пациентов не отвечают полностью на монотерапию ИПП, что свидетельствует о необходимости учитывать среди факторов патогенеза ГЭРБ персистенцию слабокислых и слабощелочных рефлюксов, наличие которых возможно диагностировать при проведении суточной рН-импедансометрии. Доказано, что рефлюктат имеет преимущественно кислый характер у 50 % больных ГЭРБ, кислый с желчным компонентом — у 39,7 %, и 10,3 % пациентов имеют желчный рефлюкс. Слабощелочной характер рефлюктата, обусловленный наличием дуоденального содержимого, достоверно увеличивает частоту развития кишечной метаплазии с дисплазией и АКП по сравнению с кислыми значениями рН. Следовательно, купирование дуоденального рефлюкса может быть важным этапом профилактики развития АКП. Среди компонентов дуоденального содержимого, оказывающего повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода, наиболее изучена роль желчных кислот. Присутствие гидрофобных желчных кислот, а именно дезоксихолевой кислоты (ДХК), связано с окислительным повреждением ДНК в очагах цилиндроклеточной метаплазии кишечного типа. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК), гидрофильная желчная кислота, является природным конкурентным ингибитором ДХК и предотвращает повреждение ДНК и активацию ядерного фактора-κВ (NF-κB), вызванные токсичными желчными кислотами в эпителиальных клетках пищевода при ПБ. Цитопротективный эффект УДХК, направленный на предотвращение повреждения ДНК и повышение репаративной возможности клеток в метаплазированном эпителии ПБ, позволяет рассматривать этот препарат в качестве средства химиопрофилактики у пациентов с диагнозом ГЭРБ.

Заключение. Добавление к базовой терапии препаратов УДХК патогенетически обосновано у пациентов с ГЭРБ в случае наличия дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Назначение комплексной терапии снизит частоту развития эрозивного эзофагита, прогрессирования ПБ с развитием дисплазии и аденокарциномы, обусловленных воздействием желчных кислот.

Ключевые слова: дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс, желчная кислота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода, рН-импедансометрия, урсодезоксихолевая кислота

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Сторонова О.А., Параскевова А.В., Макушина А.А. Роль дуоденогастроэзофагеального рефлюкса в прогрессировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: от эзофагита до аденокарциномы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):90–98. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-90-98>

The prevalence of gastroesophageal reflux disease (GERD) is steadily increasing in the world, and therefore issues related to its diagnosis and treatment remain relevant and occupy a significant place in gastroenterology. Symptoms of the disease reduce the patients' quality of life, entail changes in their lifestyle, and sometimes require constant medication and surgical intervention. A recent meta-analysis of 102 studies estimated the global prevalence of GERD to be 13.98 % (95 % confidence interval (CI): 12.47–15.56 %) [1].

In Russia, in recent years, a number of large studies have been conducted to analyze the prevalence of heartburn and GERD itself. In 2006–2007, a population survey was conducted in six cities — St. Petersburg, Krasnoyarsk, Kazan, Kemerovo, Ryazan and Saransk, and among 7828 respondents, 47.5 % of respondents indicated that they had ever experienced heartburn [2]. In another multicenter study, the results of which were published in 2022, 7216 outpatient clinic patients aged 18 to 90 years were surveyed, and 6132 questionnaires were analyzed during the course of the work. According to the results of this study, the prevalence of GERD among outpatient clinic patients was 34.2 % [3].

In the absence of the necessary treatment or non-compliance with the recommended regimens and duration of drug use, complications of GERD develop, such as stricture, bleeding, Barrett's esophagus (BE), which in turn is a risk factor for the development of esophageal adenocarcinoma (EAC) [4].

L.H. Eusebi et al., summarizing the results of 44 studies, conducted a meta-analysis, according to which the frequency of histologically verified BE in patients with GERD was 7.2 % (95 % CI: 5.4–9.3 %), while endoscopic signs of BE were detected in 12.0 % of patients (95 % CI: 5.5–20.3 %) [5]. Moreover, the risk of developing EAC in patients with BE without epithelial dysplasia is about 0.2–0.5 % per year, in the presence of low-grade dysplasia, the annual risk increases to 0.7 %, and in patients with high-grade dysplasia, the risk of developing neoplasia is already about 7 % per year [6]. In Russia, according to epidemiological studies, the incidence of esophageal cancer in 2010 was 5.2 cases per 100,000 population, and in 2020 — 5.4 cases per 100,000 population [7]. The average annual growth rate of incidence was 0.96 %, the increase in incidence over 10 years was 10.18 % [8].

The pathogenesis of GERD is based on dysfunction of the esophagogastric junction in combination with impaired esophageal clearance [4, 9]. Pathological gastroesophageal reflux (GER) causes the release of inflammatory cytokines and chemokines that contribute to the development of esophagitis and its clinical manifestations [10].

According to the Montreal classification, clinical manifestations in patients with GERD are divided into esophageal and extraesophageal. Among esophageal complaints, heartburn and regurgitation should be highlighted first as the most specific for patients with GERD [11, 12].

In the minds of many doctors, the development of heartburn and damage to the mucous membrane is traditionally associated with the presence of acid reflux, which is stopped by taking antisecretory drugs, which, in fact, promotes the healing of erosive lesions of the esophagus in patients with GERD. Previously, such healing was considered a therapeutic success, but it is now becoming clear that the intensity of symptoms, particularly heartburn, does not correlate well with the presence and severity of esophagitis, and symptoms may persist despite healing of erosions. This relationship is most clearly demonstrated by the lower response rates to antisecretory therapy in patients with non-erosive reflux disease (NERD) compared with the erosive form of the disease. Therefore, not only the presence of acid reflux is the cause of the development of heartburn. It is therefore not surprising that over the past decade there has been a paradigm shift in the treatment of patients with heartburn, especially in patients with NERD [13].

Duodenogastroesophageal reflux (DGER), commonly called “bile reflux”, is the reflux of duodenal contents, including bile, through the stomach into the esophagus. Duodenogastric reflux (DGR), a condition that necessarily precedes DGER, can occur sporadically during the interdigestive period and postprandially in healthy volunteers [14], and in patients with GERD – also when antroduodenal coordination is impaired during the night and morning hours [15]. Gastric pH-metry is recognized as an objective method for diagnosing DGR, the graphs of which are presented in Figure 1. Reflux is defined as an increase in pH in the stomach above 5.0 (up to 8.0) units, which is not associated with food intake. DGR is considered severe if the duration of all its episodes exceeds 10 % of the time of gastric pH monitoring. To verify reflux containing bile acids, trypsin and lysolecithin in the lumen of the esophagus, various methods have been proposed. In early studies at the end of the last century, researchers determined the presence of bile, trypsin and alkaline substances in aspiration material during endoscopic biopsy and scintigraphy [16–18]. Later, a more modern method for quantitative assessment of the bilirubin level in refluxate was recognized as the fiber optic spectrophotometry method, based on determining the absorption spectrum of bilirubin (for example, using the Bilitec™ 2000 device, Medtronic, USA) [19]. Subsequently, the method of multichannel intraesophageal impedance-pH monitoring, capable of identifying the presence of reflux into the esophagus, regardless of the pH of the refluxate being thrown in, became widely used, that is, it became possible to determine not only acidic ($\text{pH} < 4$), but also weakly acidic ($4 < \text{pH} < 7$) and weakly alkaline ($\text{pH} > 7$) GER, as well as their physical characteristics (liquid, gas, mixed composition). Simultaneously with the introduction of esophageal impedance-pH monitoring into widespread clinical practice, the use of Bilitec™ 2000 almost completely ceased. However, it should be taken into account that the identification of “non-acidic” or “alkaline” reflux

is not completely equivalent to “bile reflux”, since outpatient studies of pH and Bilitec™ 2000 in the absence of acid suppressive therapy have shown that DGER can also occur at acidic pH levels [20–22].

Among the components of duodenal contents that have a damaging effect on the mucous membrane of the esophagus, the role of bile acids has been most studied. It has been established that bile salts conjugated with taurine (taurodeoxycholate and taurocholate) have a more pronounced damaging effect on the esophageal mucosa at an acidic pH value (the dissociation constant of both acids (pK_a) is 1.9), which determines their synergy with hydrochloric acid in the pathogenesis of esophagitis. It should be noted that conjugated bile acids in an acidic environment weaken the toxic effect of pepsin on the esophageal mucosa. Unconjugated bile acids are more toxic at pH levels between 5 and 8. Thus, when the acid-producing function of the stomach is suppressed, the damaging effect of refluxate containing unconjugated bile acids increases. These data may explain the insufficient clinical response to monotherapy with antisecretory drugs in 15–20 % of patients [23, 24].

A recent systematic review by C. Basnayake et al., including 66 scientific articles, examined the prevalence of DGER among patients with GERD. When analyzing aspiration contents from the esophagus, carried out in 5 studies, and performing fiber optic spectrophotometry, the chosen diagnostic method in 23 studies, the prevalence of GER among patients with GERD varied between 20–94 and 10–97 %, respectively, and the difference did not reach statistically significant differences. Moreover, the percentage of time during which DGER was recorded using fiber optic spectrophotometry, according to different authors, ranged from 2.4 to 19 % of the study time [25].

According to the data obtained, DGER is more often detected in patients with erosive reflux disease (ERD) than NERD (22–80 % vs. 10–63 %, respectively). An analysis of 23 studies proved that in the group of patients with ERD complicated by Barrett's esophagus, the prevalence and severity of DGER were significantly higher compared to the group of patients with ERD with an uncomplicated course, NERD and a group of healthy volunteers ($p < 0.05$). The prevalence of reflux among patients with BE varied from 50 to 100 %, and the percentage of time of recorded DGER ranged from 7.8 to 48 % [25].

In addition, when analyzing 8 studies in patients with histologically proven BE, the relationship between the prevalence of DGER and the length of the BE segment, the presence or absence of signs of dysplasia and EAC was studied. The authors showed that a greater prevalence and duration of DGER occurred among patients with the development of dysplasia, EAC, and a long segment of BE than in patients without dysplasia, esophageal adenocarcinoma, or with a short segment of BE. Thus, it becomes

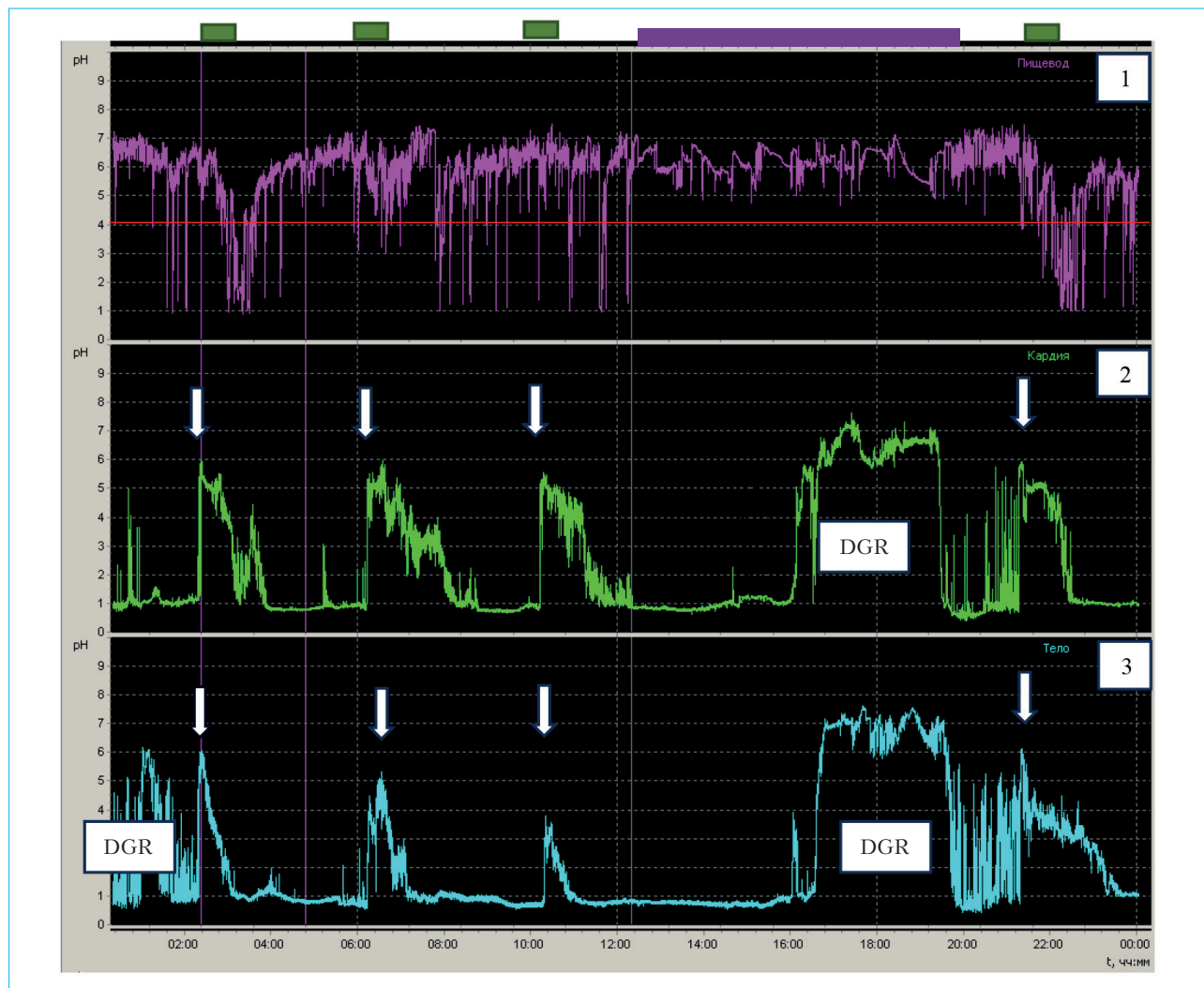


Figure 1. pH-metry of the esophagus, cardia and body of the stomach: 1 – pH graph in the esophagus (acid GER – decrease in pH below 4 units); 2 – pH graph in the cardia; 3 – pH graph in the body of the stomach; green horizontal line – food intake; white arrow – buffering effect of food; purple horizontal line – lying position; DGR – duodenogastric reflux (hereinafter – own data from the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology)

Рисунок 1. pH-метрия пищевода, кардиального отдела и тела желудка: 1 – график pH в пищеводе (кислые ГЭР – снижение pH ниже 4 единиц); 2 – график pH в кардиальном отделе желудка; 3 – график pH в теле желудка; зеленая горизонтальная линия – прием пищи; белая стрелка – буферное действие пищи; фиолетовая горизонтальная линия – положение лежа; DGR – дуоденогастральный рефлюкс (здесь и далее – собственные данные клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко)

obvious that the presence of duodenal contents in the refluxate significantly aggravates the course of GERD [25].

It has been shown that the presence of hydrophobic bile acids, namely deoxycholic acid (DCA), in the refluxate is associated with oxidative DNA damage in foci of intestinal-type columnar cell metaplasia. Ursodeoxycholic acid (UDCA), a hydrophilic bile acid, is a natural competitive inhibitor of DCA and prevents DNA damage and nuclear factor- κ B (NF- κ B) activation caused by toxic bile acids in epithelial cells in BE [26–28].

Of interest is the work of X. Huo et al., which studied the damaging effects of the weakly acidic environment of the stomach (pH = 5.5) in combination with bile acids on the mucous membrane of the esophagus. *In vitro* studies of esophageal biopsies from patients with BE demonstrated that weakly acidic solutions of bile salts, similar in composition to the gastric juice of patients receiving antisecretory therapy with proton pump inhibitors (PPIs), generate reactive oxygen species and cause oxidative DNA damage in metaplastic columnar cell epithelium of Barrett's esophagus and further development

of adenocarcinoma. Thus, DNA damage caused by gastric acid reflux in patients receiving PPIs may contribute to carcinogenesis of Barrett's esophagus and underlie the increasing incidence of EAC despite the widespread use of PPIs. In addition, the authors studied in detail the role of the *p38* gene in the response of BE to oxidative damage to epithelial DNA and in subsequent repair under the influence of toxic bile acids. It has been demonstrated that activation of *p38* causes a decrease in the proportion of cells entering S-phase division, which may give these cells time to repair their damaged DNA before replication. And the addition of UDCA in the experiment contributed to an increase in *p38* activity, which proves its high efficiency in preventing DNA damage and increasing the reparative capacity of cells in metaplastic epithelium. These results identified new potential targets for chemoprophylaxis in patients with Barrett's esophagus [29].

In another experimental study conducted on rats, Chinese researchers modeled the development of duodenogastroesophageal reflux by performing esophagoduodenostomy on the animals. Next, the authors determined the effect of refluxate pH level on the development of esophageal adenocarcinoma 40 weeks after surgery. It was shown that the weakly alkaline nature of reflux, due to the presence of duodenal contents, significantly increases the incidence of intestinal metaplasia with dysplasia and EAC compared to the group with acidic pH values ($p < 0.01$). Therefore, stopping duodenal reflux may be an important step in preventing the development of EAC [30].

The cytoprotective effect of UDCA was proven in experimental work by E. Ojima et al., conducted on laboratory rats. The study animals, after creating a model for the development of DGER in them, were divided into a main group, which received food supplemented with UDCA for 40 weeks, and a control group, which was given food without additives. In the group taking UDCA, esophagitis was less severe, the incidence of BE was significantly lower ($p < 0.05$), and no cases of esophageal cancer were observed, while in the control group several cases of EAC were detected ($p < 0.05$). The amount of UDCA in bile was 32.7 ± 11.4 mmol/L in the group of rats receiving this drug and 0.82 ± 0.33 mmol/L in the control group ($p < 0.05$). In addition, the intensity of NF- κ B expression was higher in the control group than in the UDCA group ($p < 0.05$). Thus, the cytoprotective effect of UDCA can be used to prevent the development of esophageal adenocarcinoma [31].

As noted above, UDCA protects esophageal cells from oxidative stress caused by cytotoxic bile acids. In a recent study, American researchers studied the cytoprotective effect of drugs containing UDCA on the esophageal mucosa in 29 patients with GERD with histologically confirmed BE and the presence of GERD. Patients were treated with UDCA at a daily dose of 13–15 mg/kg of body weight for 6 months.

The clinical effectiveness of UDCA was determined by assessing changes in the composition of bile acids in the gastric contents and markers of oxidative DNA damage in biopsies from the BE segment. Bile acid concentrations were measured by liquid chromatography/mass spectrometry. Initially, the amount of UDCA was 18.2 % of the total conjugated and unconjugated bile acids. After a course of treatment with UDCA drugs, the content of this acid increased significantly and amounted to 93.4 % of the total amount of bile acids ($p < 0.0001$). Thus, when analyzing the gastric contents of these patients, positive changes were observed in the composition of bile acids towards an increase in non-toxic forms. The expression of markers of oxidative DNA damage was assessed in biopsies of Barrett's esophagus by immunohistochemistry. The expression of tissue biomarkers (8-hydroxydeoxyguanosine, 8OhdG; markers of cell proliferation (Ki67) and apoptosis (cleaved caspase-3)) did not change after 6 months of UDCA treatment. The data obtained indicate the need for further study of the therapeutic spectrum of UDCA use in reflux esophagitis and BE [32].

At the same time, during a 5-year prospective randomized study to research the effectiveness of treatment for BE in elderly patients, two groups of patients were observed: Group A continuously received PPI monotherapy (omeprazole 20 mg twice a day), Group B was prescribed a combination treatment with PPI (omeprazole 20 mg twice a day) and UDCA (at a dose of 10 mg/kg of body weight per day). At the end of the observation period, in the group receiving PPI monotherapy, there was a decrease in the incidence of BE by 6.7 % of cases, while in patients receiving combined treatment with PPI and UDCA, the incidence of BE decreased by 32.3 % ($p = 0.03$). After 5 years of treatment, esophagitis was diagnosed in 53.3 % of patients in Group A and only in 12.9 % of patients in Group B ($p = 0.002$). Separately, it should be noted that in both groups, dysplasia was not detected before treatment. In Group A, after 5 years of PPI monotherapy, dysplasia occurred in 16.7 % of patients (OR = 0.08; 95 % CI: 0.00–1.44; $p = 0.06$). In Group B, after 5 years of observation, dysplasia was not diagnosed in any of the patients. The difference between groups in the incidence of dysplasia approached a significant level (OR = 13.59; 95 % CI: 0.72–257.49; $p = 0.06$). Thus, the authors concluded that combination therapy of PPIs and UDCA is more effective than PPI monotherapy for Barrett's esophagus and esophagitis in elderly patients [33].

Today, impedance-pH monitoring, recognized as the "gold standard" for diagnosing GERD, is in clinical practice the only research method that allows one to evaluate the physical and chemical characteristics of reflux [34–38]. The term "alkaline reflux" is used in the literature, but it is obvious that "pure" alkaline reflux is possible only in patients with complete cessation of hydrochloric acid secretion, that

is, in a state of anacidity, which can only be discussed with confidence under the condition of total gastrectomy. In clinical practice, in most patients, reflux is a mixture of alkaline duodenal secretion and acidic gastric juice, which determines the value of intraesophageal pH, namely the concentration of H^+ ions, depending on the predominance of one or another component, which can be determined by impedance-pH monitoring.

In scientific work carried out at the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, the degree of damage to the mucous membrane of the esophagus was studied depending on the nature of the refluxate affecting it. Patients with GERD ($n = 151$) underwent daily impedance-pH monitoring using a domestically produced device "Gastroscan-IAM" (Research and Production Enterprise "Istok-System", Fryazino), esophagogastroduodenoscopy, morphological examination of biopsy material was carried out in 111 cases. When studying biopsy samples, the severity and activity of inflammation, the presence and type of metaplasia, the presence and severity of

dysplasia were assessed. Subsequently, the results of objective, endoscopic and morphological studies were compared with 24-hour impedance-pH monitoring to determine the morphofunctional features of GERD depending on the nature of the reflux disease. As a result of the analysis of the data obtained, the authors concluded that in the group of patients with GERD with a predominantly alkaline refluxate (Fig. 2), the degree and activity of inflammation did not differ from the group of patients with GERD with a predominantly acidic nature of the refluxate, however, in this group there was a more frequent development of intestinal epithelial metaplasia esophagus and dysplasia, which were detected in 42.9 and 9.5 % of patients, respectively [39].

The main groups of drugs used in the treatment of GERD are PPIs and potassium-competitive proton pump blockers. As additional therapy in various combinations, including with the listed antisecretory drugs, H_2 -histamine receptor blockers, ursodeoxycholic acid, esophagoprotectors, alginates, antacids, prokinetics, rebamipide can be used [4, 40].

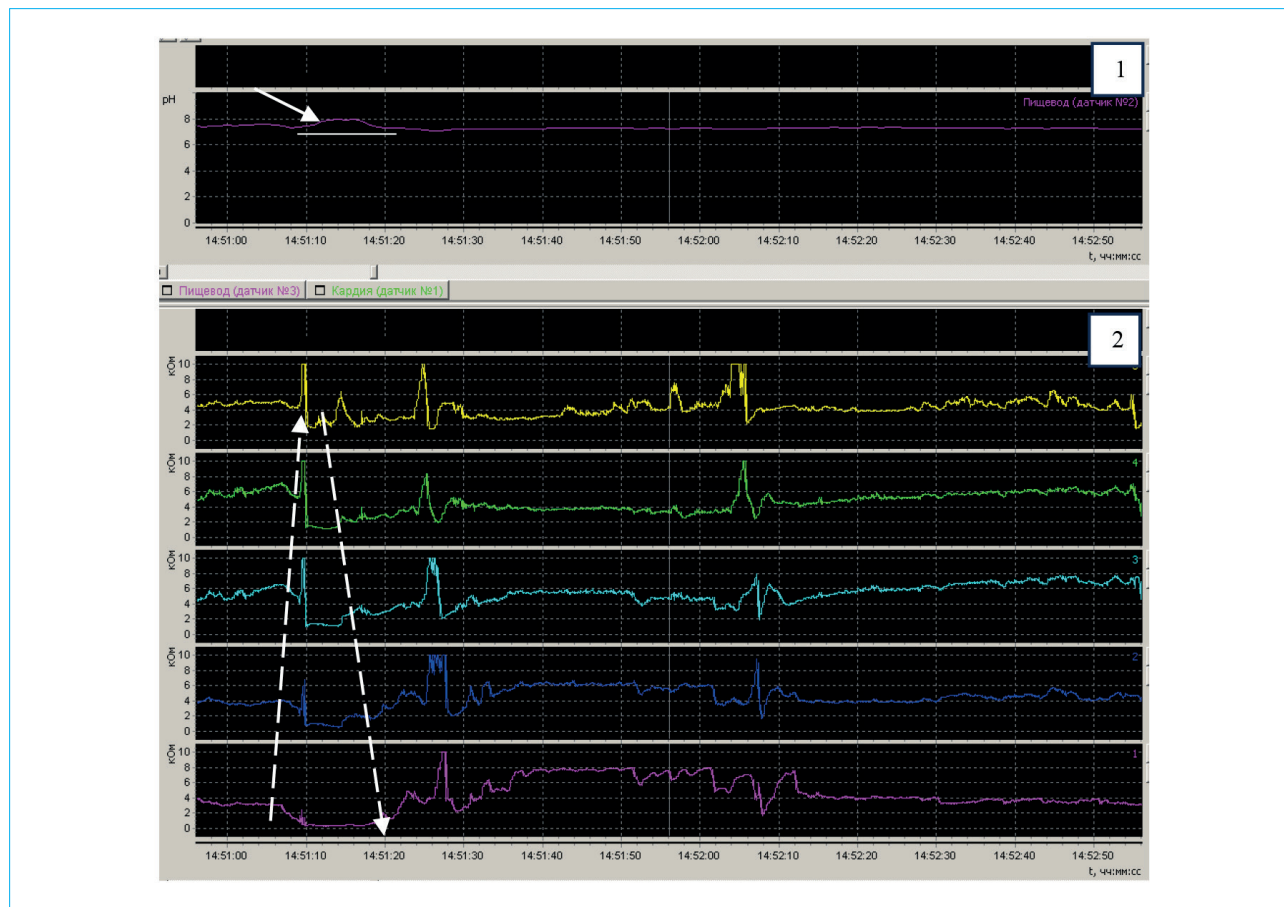


Figure 2. pH impedance monitoring of the esophagus: 1 – graph of pH in the esophagus; 2 – impedance graphs in the esophagus; during reflux (dashed arrow), weakly alkaline pH values are recorded in the esophagus – 8 units (solid arrow)

Рисунок 2. pH-импедансометрия пищевода: 1 – график pH в пищеводе; 2 – графики импеданса в пищеводе; во время рефлюкса (пунктирная стрелка) в пищеводе регистрируются слабощелочные значения pH – 8 единиц (сплошная стрелка)

Today, in clinical practice, doctors most often prescribe PPIs. However, up to 40 % of patients do not fully respond to PPI monotherapy [41], which indicates the need to consider, in addition to the effects of hydrochloric acid, other factors in the pathogenesis of GERD, namely impaired esophageal clearance, persistence of weakly acidic and weakly alkaline refluxes, etc. In his dissertation thesis, A. Trukhmanov showed that gastroesophageal reflux is predominantly acidic in 50 % of patients with GERD, acidic with a bile component in 39.7 %, and 10.3 % of patients have bile reflux [42]. Consequently, in this case, antacids, UDCA drugs, prokinetics, gastroprotectors and other drugs can be additionally prescribed in various combinations. The basis for the use of UDCA in esophagitis and BE caused by DGER is its cytoprotective effect, including high efficiency in preventing DNA damage and increasing the reparative capacity of cells in the metaplastic epithelium of Barrett's esophagus, which were mentioned above.

Thus, the presence of duodenal contents in the esophageal reflux can lead to the progression of Barrett's esophagus and the development of dysplasia and adenocarcinoma. The effectiveness of therapy with UDCA drugs is due to a decrease in the proportion of hydrophobic toxic bile acids in bile with a simultaneous increase in the proportion of hydrophilic UDCA. Considering the high prevalence of alkaline and mixed reflux among patients diagnosed with GERD and its more severe course, the addition of UDCA drugs to basic therapy seems appropriate in the vast majority of cases. This strategy may reduce the incidence of esophagitis and Barrett's esophagus caused by components of duodenogastroesophageal reflux. The cytoprotective effect of UDCA, aimed at preventing DNA damage and increasing the reparative capacity of cells in metaplastic epithelium, allows us to consider this drug as a method of chemoprevention in patients diagnosed with gastroesophageal reflux disease.

References / Литература

- Nirwan J.S., Hasan S.S., Babar Z.U., Conway B.R., Ghori M.U. Global prevalence and risk factors of gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Systematic review with meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):5814. DOI: 10.1038/s41598-020-62795-1
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С., Васильев Ю.В., Ткаченко Е.И., Абдулхаков Р.А. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология ГЭРБ в России» (МЭГРЕ): первые итоги. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2009;6:4–12. [Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., Vasiliev Yu.V., Tkachenko E.I., Abdulkhakov R.A., et al. Multicenter study "Epidemiology of GERD in Russia" (MEGRE): First results. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2009;6:4–12. (In Russ.)].
- Бордин Д.С., Абдулхаков Р.А., Осипенко М.Ф., Соловьева А.В., Абдулхаков С.Р., Кирилленко Н.П. и др. Многоцентровое исследование распространенности симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у пациентов поликлиник в России. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):48–56. [Bordin D.S., Abdulkhakov R.A., Osipenko M.F., Solovyeva A.V., Abdulkhakov S.R., Kirilenko N.P., et al. Multicenter study of gastroesophageal reflux disease symptoms prevalence in outpatients in Russia. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(1):48–56. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201322
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Латуна Т.Л., Сторонова О.А., Зайратьянц О.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020;30(4):70–97. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Trukhmanov A.S., Lapina T.L., Storonova O.A., Zayratyants O.V., et al. Recommendations of the Russian Gastroenterological Association in diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020;30(4):70–97. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-70-97
- Eusebi L.H., Cirota G.G., Zagari R.M., Ford A.C. Global prevalence of Barrett's oesophagus and oesophageal cancer in individuals with gastro-oesophageal reflux: A systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2021;70(3):456–63. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321365
- Shaheen N.J., Falk G.W., Iyer P.G., Gerson L.B.; American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: Diagnosis and management of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(1):30–50. DOI: 10.1038/ajg.2015.322
- Здравоохранение в России. 2021: Статистический сборник/Росстат. М., 2021. [Healthcare in Russia. 2021: Statistical digest/Rosstat. Moscow, 2021. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf>
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – the Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2021. (In Russ.)].
- Katz P.O., Dunbar K.B., Schnoll-Sussman F.H., Greer K.B., Yadlapati R., Spechler S.J. ACG clinical guideline for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2022;117(1):27–56. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001538
- Ustaoglu A., Nguyen A., Spechler S., Sifrim D., Souza R., Woodland P. Mucosal pathogenesis in gastro-oesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2020;32(12):e14022. DOI: 10.1111/nmo.14022
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., Jones R.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900–20. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x
- Numans M.E., Lau J., de Wit N.J., Bonis P.A. Short-term treatment with proton-pump inhibitors as a test for gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis of diagnostic test characteristics. *Ann Intern Med.* 2004;140(7):518–27. DOI: 10.7326/0003-4819-140-7-200404060-00011
- Ang D., Sifrim D., Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2008;5(7):383–92. DOI: 10.1038/ncpgasthep1160
- Koek G.H., Vos R., Sifrim D., Cuomo R., Janssens J., Tack J. Mechanisms underlying duodenogastric reflux

- in man. *Neurogastroenterol Motil.* 2005;17(2):191–9. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2004.00633.x
15. Шептулин А.А., Сторонова О.А., Павлов П.В. Тертычный А.С., Проценко Д.Д., Феоктистова К.В. Билиарный рефлюкс-гастрит: особенности патогенеза, диагностики и лечения. *Клиническая медицина.* 2023;101(7–8):404–9. [Sheptulin A.A., Storonova O.A., Pavlov P.V., Tertychny A.S., Protsenko D.D., Feoktistova K.V. Biliary reflux gastritis: Features of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2023;101(7–8):404–9. (In Russ.)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2023-101-7-8-404-409
 16. Gotley D.C., Morgan A.P., Cooper M.J. Bile acid concentrations in the refluxate of patients with reflux oesophagitis. *Br J Surg.* 2005;75(6):587–90. DOI: 10.1002/bjs.1800750632
 17. Nasrallah S.M., Johnston G.S., Gadacz T.R., Kim KM. The significance of gastric bile reflux seen at endoscopy. *J Clin Gastroenterol.* 1987;9(5):514–7. DOI: 10.1097/00004836-198710000-00004
 18. Drane W.E., Kavelis K., Johnson D.A., Silverman E.D. Scintigraphic evaluation of duodenogastric reflux. Problems, pitfalls, and technical review. *Clin Nucl Med.* 1987;12(5):377–84. DOI: 10.1097/00003072-198705000-00011
 19. Vaezi M.F., Lacamera R.G., Richter J.E. Validation studies of Bilitec 2000: An ambulatory duodenogastric reflux monitoring system. *Am J Physiol Liver Physiol.* 1994;267(6 Pt 1):G1050–7. DOI: 10.1152/ajpgi.1994.267.6.G1050
 20. Koek G.H., Tack J., Sifrim D., Lerut T., Janssens J. The role of acid and duodenal gastroesophageal reflux in symptomatic GERD. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(7):2033–40. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03863.x
 21. Vaezi M.F., Richter J.E. Synergism of acid and duodenogastric reflux in complicated Barrett's esophagus. *Surgery.* 1995;117(6):699–704. DOI: 10.1016/S0039-6060(95)80015-8
 22. Pauwels A., Blondeau K., Mertens V., Farre R., Verbeke K., Dupont L.J., et al. Gastric emptying and different types of reflux in adult patients with cystic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(7):799–807. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04786.x
 23. Vaezi M.F., Richter J.E. Duodenogastric-oesophageal reflux. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2000;14(5):719–29. DOI: 10.1053/bega.2000.0120
 24. Буверов А.О., Лапина Т.Л. Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как причина рефлюкс-эзофагита. *Фарматека.* 2006;116(1):1–5. [Bueverov A.O., Lapina T.L. Duodenogastric reflux as a cause of reflux esophagitis. *Farmateka.* 2006;116(1):1–5. (In Russ.)].
 25. Basnayake C., Geeraerts A., Pauwels A., Koek G., Vaezi M., Vanuytsel T., et al. Systematic review: Duodenogastric (biliary) reflux prevalence, symptoms, oesophageal lesions and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(6):755–78. DOI: 10.1111/apt.16533
 26. Peng S., Huo X., Rezaei D., Zhang Q., Zhang X., Yu C., et al. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2014;307(2):G129–39. DOI: 10.1152/ajpgi.00085.2014
 27. Souza R.F. From reflux esophagitis to esophageal adenocarcinoma. *Dig Dis.* 2016;34(5):483–90. DOI: 10.1159/000445225
 28. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луньков В.Д., Пирогова И.Ю., Чесноков Е.В., Кодзоева Х.Б., и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(6):22–9. [Mayevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Lunikov V.D., Pirogova I.Yu., Chesnokov E.V., Kodzoeva K.B., et al. An effect of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and liver fibrosis and atherogenesis factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Results of the USPEH study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(6):22–9. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29
 29. Huo X., Dunbar K.B., Zhang X., Zhang Q., Spechler S.J., Souza R.F. In Barrett's epithelial cells, weakly acidic bile salt solutions cause oxidative DNA damage with response and repair mediated by p38. *Am J Physiol Liver Physiol.* 2020;318(3):G464–78. DOI: 10.1152/ajpgi.00329.2019
 30. Cheng P., Li J.S., Gong J., Zhang L.F., Chen R.Z. Effects of refluxate pH values on duodenogastric reflux-induced esophageal adenocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011;17(25):3060–5. DOI: 10.3748/wjg.v17.i25.3060
 31. Ojima E., Fujimura T., Oyama K., Tsukada T., Kinoshita J., Miyashita T., et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma in a rat model by ursodeoxycholic acid. *Clin Exp Med.* 2015;15(3):343–50. DOI: 10.1007/s10238-014-0301-x
 32. Banerjee B., Shaheen N.J., Martinez J.A., Hsu C.-H., Trowers E., Gibson B.A., et al. Clinical study of ursodeoxycholic acid in Barrett's esophagus patients. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016;9(7):528–33. DOI: 10.1158/1940-6207.CCR15-0276
 33. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. *Фарматека.* 2015;265(2):62–5. [Tsukanov V.V., Onuchina E.V., Kasparov E.V., Vasyutin A.V., Tonkikh Yu.L. The experience of prolonged therapy of patients with Barrett's esophagus. *Farmateka.* 2015;265(2):62–5. (In Russ.)].
 34. Трухманов А.С., Кайбышева В.О. рН-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей. Под ред. Ивашкина В.Т. М.: ИД «Медпрактика-М», 2013. [Trukhmanov A.S., Kaibysheva V.O. pH-impedancemetry of the esophagus. A manual for doctors. Moscow: "Medpraktika-M" Publ., 2013. (In Russ.)].
 35. Sifrim D., Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis.* 2008;40(3):161–6. DOI: 10.1016/j.dld.2007.10.023
 36. Трухманов А.С., Кайбышева В.О., Сторонова О.А., Ивашкин В.Т. Внутринешодная рН-импедансометрия в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014;1:16–25. [Trukhmanov A.S., Kaibysheva V.O., Storonova O.A., Ivashkin V.T. Intraesophageal p-impedance measurement in diagnostics of gastroesophageal reflux disease. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2014;1:16–25. (In Russ.)].
 37. Gyawali C.P., Yadlapati R., Fass R., Katzka D., Pandolfino J., Savarino E., et al. Updates to the modern diagnosis of GERD: Lyon consensus 2.0. *Gut.* 2024;73(2):361–71. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-330616
 38. Roman S., Gyawali C.P., Savarino E., Yadlapati R., Zerbib F., Wu J., et al.; GERD consensus group. Ambulatory reflux monitoring for diagnosis of gastro-esophageal reflux disease: Update of the Porto consensus and recommendations from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(10):1–15. DOI: 10.1111/nmo.13067
 39. Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Пономарев А.Б., Напалкова Н.Н. и др. Морфофункциональные изменения в пищеводе при ГЭРБ в зависимости от характера рефлюктата. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2014;5:28–36. [Kaibysheva V.O., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Konkov M.Yu., Ponomarev A.B., Napalkova N.N., et al. Esophageal morphofunctional changes at gastroesophageal reflux disease in relation to the type of refluxate. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.* 2014;5:28–36. (In Russ.)].
 40. Iwakiri K., Fujiwara Y., Manabe N., Ihara E., Kuriyama S., Akiyama J., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for gastroesophageal reflux disease 2021. *J Gastroenterol.* 2022;57(4):267–85. DOI: 10.1007/s00535-022-01861-z
 41. Zerbib F., Bredenoord A.J., Fass R., Kahrilas P.J., Roman S., Savarino E., et al. ESNM/ANMS consen-

paper: Diagnosis and management of refractory gastro-esophageal reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2021;33(4):e14075. DOI: 10.1111/nmo.14075

42. Трухманов А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: клинические варианты, прогноз, лечение:

Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. [Trukhmanov A.S. Gastroesophageal reflux disease: Clinical variants, prognosis, treatment. *Abstract of the Dissertation of Cand. Sci. (Med.)*. Moscow, 2008. (In Russ.)].

Information about the authors

Olga A. Storonova* — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: storonova_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Anna V. Paraskevova — Cand. Sci. (Med.), Physician at the Department of Functional Diagnostics, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Anastasiia A. Makushina — Postgraduate at the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: makushina_a_a@student.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Сведения об авторах

Сторонова Ольга Андреевна* — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики 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: storonova_o_a@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0960-1166>

Параскевова Анна Владимировна — кандидат медицинских наук, врач отделения функциональной диагностики 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: paraskevova_a_v@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1662-2352>

Макушина Анастасия Алексеевна — 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: makushina_a_a@student.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1390-2981>

Submitted: 06.04.2024 Accepted: 23.05.2024 Published: 30.06.2024
Поступила: 06.04.2024 Принята: 23.05.2024 Опубликовано: 30.06.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-99-106>
УДК 616.345-006.6-02:613.84-055.2



Женщина с длительным анамнезом табакокурения и изнуряющим сухим кашлем

Н.Д. Поцхверашвили¹, Н.И. Кокина², Е.Л. Буеверова^{2*}, О.Ю. Зольникова²,
А.С. Черенда², В.А. Морозова², М.В. Фельдшеров², А.П. Кирюхин², П.В. Павлов²

¹ Пинео Медицинская экосистема, Тбилиси, Грузия

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

Цель: представить клиническое наблюдение колоректального рака у женщины с длительным анамнезом табакокурения и ведущей жалобой на сухой кашель.

Основные положения. Пациентка в возрасте 56 лет с длительным анамнезом табакокурения госпитализирована в пульмонологическое отделение клиники с ведущей жалобой на постоянный изнуряющий сухой кашель в течение суток, не поддающийся действию лекарств, а также общую слабость, потливость и похудание на 2 кг за 3 месяца. В результате обследования выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома печеночного изгиба ободочной кишки с генерализованной лимфаденопатией и метастатическим поражением легких, железодефицитная анемия. В хирургическом стационаре Сеченовского Университета проведено оперативное лечение: правосторонняя гемиколэктомия с D2 лимфодиссекцией (удаление эпиколических, параколических, мезоколических лимфоузлов); назначена адьювантная химиотерапия. Пациентка находится под наблюдением онколога и колопроктолога.

Заключение. Представлен клинический случай колоректального рака у женщины с длительным анамнезом табакокурения и внекишечными симптомами, демонстрирующий необходимость онконастороженности по отношению к пациентам старше 50 лет с наличием железодефицитной анемии и лимфаденопатии. Своевременность диагностики злокачественного новообразования врачами первичного звена здравоохранения определяется тщательным выявлением факторов риска рака данной локализации и прицельным поиском «симптомов тревоги», при обнаружении которых необходимо проведение эндоскопического, лучевого и морфологического исследования.

Ключевые слова: сухой кашель, табакокурение, лимфаденопатия, железодефицитная анемия, колоректальный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Буеверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Черенда А.С., Морозова В.А., Фельдшеров М.В., Кирюхин А.П., Павлов П.В. Женщина с длительным анамнезом табакокурения и изнуряющим сухим кашлем. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):99–106. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-99-106>

A Woman with a Long History of Smoking and a Debilitating Dry Cough

Nino D. Potskhverashvili¹, Natalia I. Kokina², Elena L. Bueverova^{2*}, Oxana Yu. Zolnikova², Aleksandra S. Cherenda²,
Valeriya A. Morozova², Mikhail V. Pheldsherov², Andrey P. Kiryuhin², Pavel V. Pavlov²

¹ Pinea Medical Ecosystem, Tbilisi, Georgia

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

Aim: to present a clinical case of colorectal cancer in a woman with a long history of smoking and a leading complaint of dry cough.

Key points. A 56-year-old patient with a long history of smoking was hospitalized in the pulmonology department of the clinic with a leading complaint of a constant debilitating dry cough during the day, not amenable to the action of drugs, as well as general weakness, sweating and weight loss by 2 kg in 3 months. The examination revealed a moderately differentiated adenocarcinoma of the hepatic bend of the colon with generalized lymphadenopathy and metastatic lung damage, iron deficiency anemia. Surgical treatment was performed at the Sechenov University surgical hospital: right-sided hemicolectomy with D2 lymph dissection (removal of epicolic, paracolic, mesocolic lymph nodes); adjuvant chemotherapy was prescribed. The patient is under the supervision of an oncologist and a coloproctologist.

Conclusion. A clinical case of colorectal cancer in a woman with a long history of tobacco smoking and extra-intestinal symptoms is presented, demonstrating the need for cancer caution in relation to patients older than 50 years with iron deficiency anemia and lymphadenopathy. The timeliness of the diagnosis of a malignant neoplasm by primary

care physicians is determined by the careful identification of cancer risk factors of this localization and the targeted search for “symptoms of anxiety”, upon detection of which endoscopic, radiation and morphological examination is necessary.

Keywords: dry cough, tobacco smoking, lymphadenopathy, iron deficiency anemia, colorectal cancer

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

For citation: Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Cherenda A.S., Morozova V.A., Pheldsherov M.V., Kiryuhin A.P., Pavlov P.V. A Woman with a Long History of Smoking and a Debilitating Dry Cough. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):99–106. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-99-106>

Колоректальный рак (КРР) занимает одну из лидирующих позиций в структуре онкологической заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в мире. В 2020 г. Всемирная база данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN (Global Cancer) зафиксировала свыше 1,9 млн новых случаев КРР и 935 173 случая смерти от него [1]. С одной стороны, благодаря внедрению скрининговых программ в некоторых западных странах отмечена тенденция к снижению заболеваемости у лиц старше 50 лет, с другой стороны, выявлен рост рака этой локализации у молодых [2, 3]. В России в 2020 г. КРР заболело 62 854 человека, примерно пятая часть (22 %) из которых умерли, что было связано, прежде всего, с поздней верификацией диагноза [4]. Проблема своевременности диагностики злокачественного новообразования у пациентов с наличием факторов риска и «симптомов тревоги», в особенности в отсутствие кишечных проявлений, не теряет своей актуальности. Представляем клиническое наблюдение пациентки 56 лет с КРР, имеющей 40-летний стаж табакокурения и основную жалобу на изнуряющий сухой кашель.

Пациентка М., 56 лет, поступила в клинику с ведущей жалобой на постоянный изнуряющий сухой кашель в течение дня и ночи, не зависящий от изменения положения тела; прием лекарственных препаратов (ацетилцистеин, сальбутамол, беклометазон) не приносил облегчения. Также беспокоили общая слабость, потливость и похудание на 2 кг за 3 месяца, которое пациентка связывала с увеличением своей физической активности в летнее время. Из анамнеза заболевания известно, что в июне 2021 г. пациентка впервые почувствовала слабость, снижение работоспособности. По этому поводу обратилась в поликлинику по месту жительства, где была выявлена гипохромная микроцитарная анемия, генез которой не выясняли, рекомендована терапия препаратами железа с положительным эффектом. В июле 2022 г. пациентка стала отмечать нарастание слабости, а также появление постоянного сухого кашля. Самостоятельно принимала муколитики без эффекта. С начала августа 2022 г. кашель стал мучительным, выросла общая слабость, появилась потливость, также отметила похудание на 2 кг за летние месяцы. В связи с чем вновь обратилась за медицинской помощью по месту жительства. Была проведена рентгенография

органов грудной клетки (03.08.2022 г.): выявлено уплотнение стенок бронхов. По данным спирометрии: объем форсированного выдоха за 1 секунду — 92 %, незначительное снижение скорости потока на средне-дистальном уровне. Был установлен диагноз: бронхиальная астма; терапия низкими дозами бекламетазона оказалась неэффективна. Пациентка обратилась в клинику для обследования и подбора терапии. Из анамнеза жизни известно, что у пациентки 40-летний стаж табакокурения (индекс курящего человека — 240, индекс пачка-лет — 40, что соответствует высокому риску развития рака легких и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)). Семейный анамнез отягощен по заболеваниям дыхательной системы и онкологии: мать, 80 лет, и сын, 25 лет, страдают бронхиальной астмой; отец, 81 год, страдает ХОБЛ (длительный стаж табакокурения); бабушка по линии матери умерла в 80 лет от рака желудка.

При физикальном исследовании: состояние средней тяжести, сознание ясное. Индекс массы тела — 19,6 кг/м². Температура тела — 36,6 °С. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, нормальной влажности. Отеков нет. Выявлена периферическая лимфаденопатия: увеличенные безболезненные задние шейные лимфоузлы с левой стороны, мягкой консистенции, размером около 1,5 см; в левой подмышечной области безболезненный конгломерат лимфатических узлов, мягкой консистенции, подвижный, размером около 3 см. Форма грудной клетки: коническая, симметричная; в акте дыхания вспомогательная дыхательная мускулатура не участвует. Частота дыхательных движений — 18 в мин. Сатурация — 97 % при дыхании воздухом. Голосовое дрожание на симметричных участках грудной клетки проводится одинаково. При сравнительной перкуссии легких над симметричными участками ясный легочный звук. Аускультативно дыхание жесткое, рассеянные сухие хрипы над всей поверхностью легких. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений — 85 в минуту, артериальное давление — 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул оформленный, без примесей. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Диурез без особенностей. На основании жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра сформулирован предварительный диагноз:

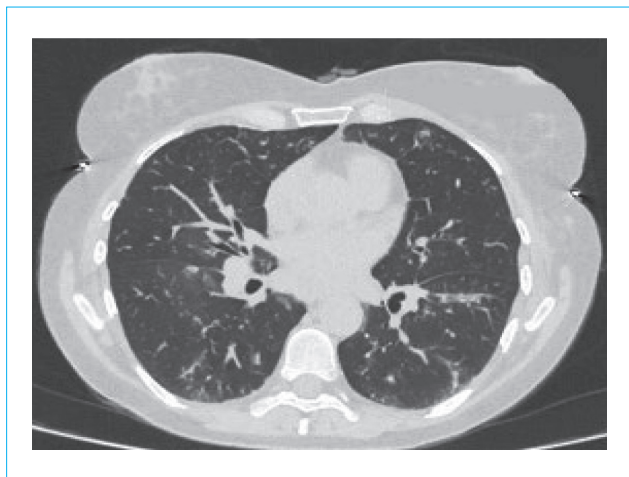


Рисунок 1. МСКТ органов грудной клетки пациентки М., 56 лет: множественные очаги обоих легких (mts); диффузно в обоих легких полисегментарно определяются множественные мелкие очаги, некоторые из которых с тенденцией к слиянию

Figure 1. MSCT of the chest organs of Patient M., 56 years old: multiple lesions of both lungs (mts); diffusely in both lungs, multiple small foci are detected polysegmentally, some of which tend to merge

хронический обструктивный бронхит; гипохромная микроцитарная анемия легкой степени; периферическая односторонняя лимфаденопатия (задние шейные и подмышечные лимфатические узлы слева).

В общем анализе крови обращала на себя внимание гипохромная микроцитарная анемия легкой степени (эритроциты — $3,0 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 106 г/л, средний объем эритроцитов — 75 фл, цветовой показатель — 0,78, гематокрит — 35 %, среднее содержание гемоглобина в эритроците — 27,3 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 294 г/л); нормальный показатель СОЭ — 13 мм/ч. В биохимическом анализе крови выявлено снижение уровня железа до 6,8 мкмоль/л и ферритина до 2 нг/мл, незначительное повышение С-реактивного белка до 5,4 мг/л. Для исключения occultного желудочно-кишечного кровотечения выполнен анализ кала на скрытую кровь — гемоглобин гастроинтестинальный: результат положительный. При оценке функции внешнего дыхания все показатели вентилиционной функции легких в пределах нормы. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки определялись множественные метастатические очаги обоих легких (рис. 1), внутригрудная лимфаденопатия (рис. 2), увеличенные аксиллярные лимфатические узлы (рис. 3).

Учитывая анемию, положительный анализ кала на скрытую кровь и метастатическое поражение легких, пациентке выполнена КТ органов брюшной полости. Выявлено образование печеночной кривизны ободочной кишки с выраженным

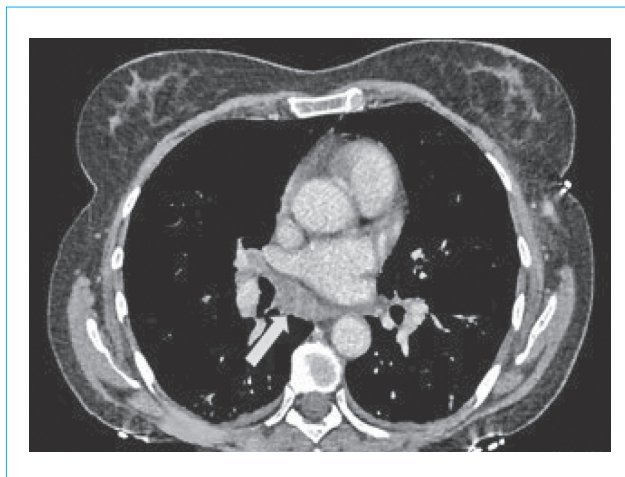


Рисунок 2. МСКТ органов грудной клетки пациентки М., 56 лет: внутригрудная лимфаденопатия; на уровне сканирования (указано стрелкой) определяются увеличенные парааортальные лимфатические узлы размером до 14 мм; также при исследовании обнаружены множественные паратрахеальные, бифуркационные, бронхопульмональные узлы размером до 16 мм

Figure 2. MSCT of the chest organs of Patient M., 56 years old: intrathoracic lymphadenopathy; at the scanning level (indicated by the arrow), enlarged paratracheal lymph nodes are detected, up to 14 mm in size; the study also revealed multiple paratracheal, bifurcation, bronchopulmonary nodes, up to 16 mm in size



Рисунок 3. МСКТ органов грудной клетки пациентки М., 56 лет: аксиллярная лимфаденопатия; стрелкой указаны множественные увеличенные левые аксиллярные лимфатические узлы с тенденцией к слиянию с формированием конгломератов, размером до 44 × 20 мм

Figure 3. MSCT of the chest organs of Patient M., 56 years old: axillary lymphadenopathy; the arrow indicates multiple enlarged left axillary lymph nodes with a tendency to merge to form conglomerates, up to 44 × 20 mm in size

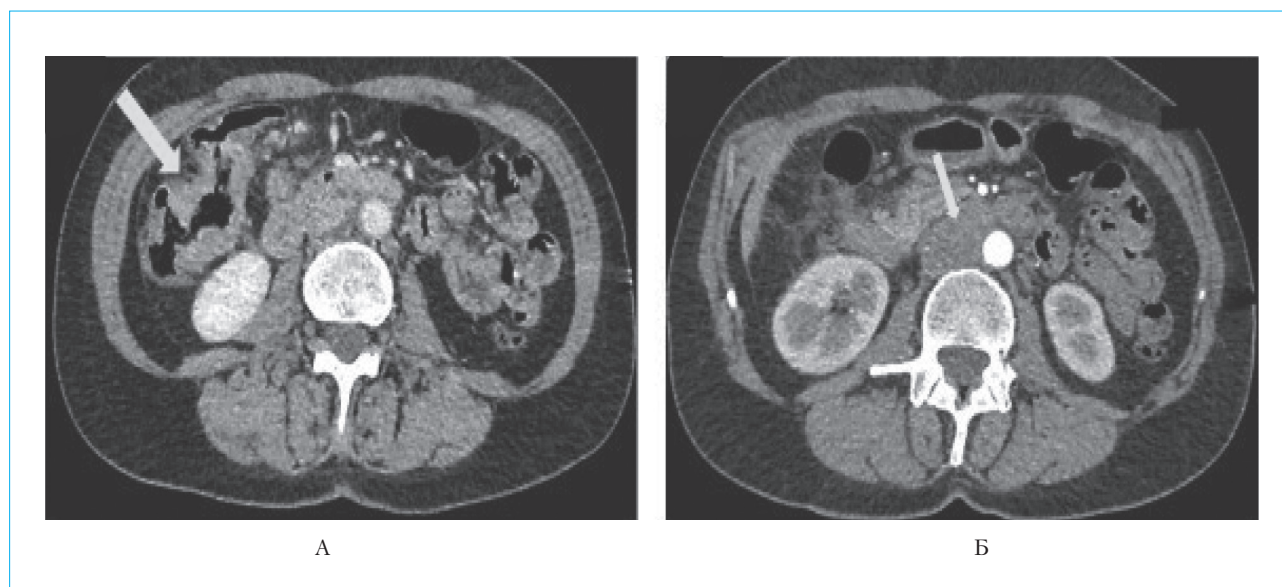


Рисунок 4. ПКТ органов брюшной полости пациентки М., 56 лет: образование печеночной кривизны ободочной кишки (А), лимфаденопатия (Б). А — в области печеночной кривизны ободочной кишки (в месте изгиба, указано стрелкой) отмечено муфтообразное утолщение стенок до 12 мм общей протяженностью около 90 мм; просвет кишки умеренно сужен; окружающая клетчатка инфильтрирована, уплотнена, параколические лимфоузлы размером до 9 мм по короткой оси; медиальнее от образования по ходу брыжейки отмечен узел размером 24 × 28 мм с выраженным контрастированием. Б — увеличение забрюшинных лимфоузлов: парааортальных слева (указано стрелкой) размерами 15 × 22 мм (инфраренальные), 12 × 10 мм (супраренальные), межаортокавальные до 16 × 20 мм, ретрокавальные — конгломераты размером до 32 × 22 мм с умеренной компрессией нижней полой вены

Figure 4. CT scan of the abdominal cavity of Patient M., 56 years old: formation of the hepatic curvature of the colon (A), lymphadenopathy (B). A — in the area of the hepatic curvature of the colon (at the bend, indicated by the arrow), a muff-like thickening of the walls up to 12 mm with a total length of about 90 mm is noted; the intestinal lumen is moderately narrowed; the surrounding tissue is infiltrated, compacted, paracolic lymph nodes up to 9 mm in size along the short axis; medial from the formation along the mesentery, a node measuring 24 × 28 mm with pronounced contrast was noted. Б — enlargement of the retroperitoneal lymph nodes: para-aortic lymph nodes on the left (indicated by the arrow) measuring 15 × 22 mm (infrarenal), 12 × 10 mm (suprarenal), interaortocaval up to 16 × 20 mm, retrocaval — conglomerates measuring up to 32 × 22 mm with moderate compression of the inferior vena cava

увеличением мезентериальных и забрюшинных лимфоузлов (рис. 4).

Для объективного подтверждения наличия опухоли, оценки ее проходимости, а также получения материала для морфологической верификации процесса была проведена видеокOLONOSКОПИЯ, при которой определялось новообразование печеночного изгиба ободочной кишки с выраженным сужением просвета, что не позволило провести колоноскоп в проксимальные отделы кишки и эндоскопически оценить протяженность новообразования (рис. 5). Выполнена биопсия из дистального края опухолевой инфильтрации.

По данным гистологического исследования подтверждена злокачественная природа новообразования: умеренно дифференцированная аденокарцинома. С целью установления генеза лимфаденопатии и исключения или подтверждения метастатического поражения лимфоузлов подмышечной зоны под ультразвуковым контролем выполнена тонкоигольная пункционная биопсия

конгломерата подмышечных лимфоузлов слева: констатирована их злокачественная трансформация вторичной природы, аналогичная по морфологической структуре уже верифицированному раку печеночного изгиба ободочной кишки.

На основании данных расспроса, объективного осмотра, лабораторно-инструментальных методов обследования и морфологической верификации установлен клинический диагноз. Основное заболевание: рак печеночного изгиба ободочной кишки (гистологически — умеренно дифференцированная аденокарцинома), сT3N2aM1a (генерализованная лимфаденопатия — задние шейные, аксиллярные, внутригрудные, мезентериальные, забрюшинные лимфатические узлы; метастатическое поражение обоих легких). Осложнения: железодефицитная анемия легкой степени. После выписки из пульмонологического отделения пациентка была госпитализирована в хирургический стационар Сеченовского Университета, где проведено оперативное лечение: правосторонняя гемиколэктомия

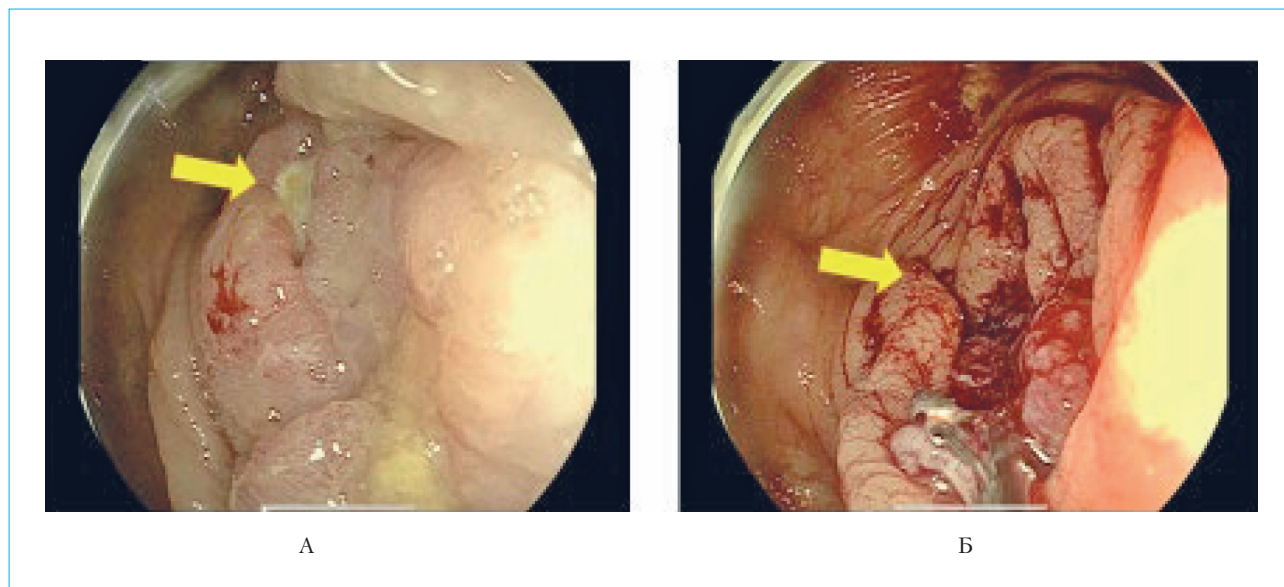


Рисунок 5. Протокол видеокolonоскопии пациентки М., 56 лет: колоноскоп проведен до печеночного изгиба; в проекции дистальной части поперечно-ободочной кишки просвет деформирован, сужен бугристым экзофитным образованием хрящевидной плотности, красного цвета, с налетом фибрина (А); просвет для аппарата непроходим (меньше 10 мм), сужен в виде щели, проксимальный край опухоли не определен; при биопсии умеренная кровоточивость (Б); в других отделах кишки слизистая оболочка бледная, складки воздухом расправляются, сосудистый рисунок подслизистого слоя выражен, перистальтика прослеживается, активная; взята биопсия

Figure 5. Video colonoscopy protocol for Patient M., 56 years old: the colonoscope is passed to the hepatic flexure; in the projection of the distal part of the transverse colon, the lumen is deformed, narrowed by a tuberculous exophytic formation of cartilaginous density, red, with a coating of fibrin (A); the lumen for the device is impassable (less than 10 mm), narrowed in the form of a gap, the proximal edge of the tumor is not defined; biopsy shows moderate bleeding (B); in other parts of the intestine, the mucous membrane is pale, the folds are straightened with air, the vascular pattern of the submucosal layer is pronounced, peristalsis can be traced, it is active; biopsy taken

с D2 лимфодиссекцией (удаление эпиколических, параколических, мезоколических лимфоузлов); назначена адьювантная химиотерапия.

Обсуждение

Длительный стаж табакокурения у пациентки (пассивное курение с детства, источником которого был отец, и активное в течение 40 лет) является независимым фактором риска развития ХОБЛ и злокачественных новообразований, среди которых у женщин лидируют рак молочной железы, легких и КРП [5, 6]. По данным метаанализа M. Sollie et al., включившего двенадцать когортных исследований (400 944 женщины с диагнозом «первичный инвазивный рак молочной железы»), риск смерти от рака среди курильщиц оказался в 1,52 раза выше в сравнении с теми, кто никогда не курил [7]. Согласно результатам метаанализа V. Pesch et al., относительный риск (ОР) возникновения рака легких имеет дозозависимый эффект, и у курящих женщин составляет 7,8 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 6,5–9,4) [8]. Курение служит основным фактором риска развития и КРП, однако механизм, посредством

которого при этом возникает и прогрессирует КРП, до конца неизвестен. Метаанализ E. Botteri et al. обобщил данные 188 оригинальных исследований: объединенный ОР для КРП составил 1,14 (95% ДИ: 1,10–1,18) для нынешних курильщиков и 1,17 (95% ДИ: 1,15–1,20) — для бывших курильщиков. Риск рака линейно возрастал с увеличением интенсивности и продолжительности курения [9]. X. Bai et al. показали, что этот риск увеличивается и на животных моделях: у мышей под воздействием табачного дыма изменяется метаболомный профиль (повышенный биосинтез проканцерогенной тауродеооксиголевой кислоты коррелирует с преимущественным увеличением кишечной *Eggerthella lenta*). Изменение состава микробиоты приводит к дисфункции кишечного барьера и активации онкогенных и провоспалительных сигнальных путей, способствующих развитию КРП [10].

Пациентка М., 56 лет, с длительным стажем табакокурения, наличием отягощенного семейного анамнеза по злокачественным новообразованиям (рак ЖКТ у бабки по линии матери) относится к группе высокого риска КРП [11]. Уже при ее первом обращении за медицинской помощью на догоспитальном этапе имели место «симптомы тревоги»

(общая слабость, железодефицитная анемия), в связи с чем необходимо было проведение скрининга КРР (исследования кала на скрытую кровь и колоноскопии). Появившийся спустя год постоянный сухой, со временем ставший изнуряющим кашель можно ретроспективно объяснить сдавлением дыхательных путей увеличенными внутригрудными узлами и поражением легочной ткани уже метастатического характера.

Колоноскопия является относительно дорогостоящим для системы здравоохранения обследованием, что осложняет ее применение в скрининговых программах раннего выявления колоректального рака в России и мире. Тем не менее в настоящее время только колоноскопия позволяет найти и удалить предвестники рака в кишке — полипы. Наличие положительного результата анализа кала на скрытую кровь не является признаком рака, а отрицательный анализ не гарантирует его отсутствия. В случае наличия крупного злокачественного поражения колоноскопия позволяет верифицировать новообразование и, при необходимости, воздействовать на него — например, установив стент при обтурационной непроходимости.

Своевременная диагностика КРР и адекватное лечение определяют благоприятный прогноз выживаемости. Недостаточная онкологическая настороженность врачей, особенно при имеющихся факторах риска и «симптомах тревоги», приводит к позднему выявлению злокачественного новообразования, лишая пациентов возможности применения органосохраняющих способов лечения [12].

Заклучение

Пациенты старше 50 лет с длительным стажем табакокурения, наличием отягощенного семейного анамнеза по злокачественным новообразованиям относятся к группе высокого риска КРР. Наличие таких «симптомов тревоги», как общая слабость, похудание, гипохромная микроцитарная анемия, даже в отсутствие кишечных проявлений, требует проведения исследования кала на скрытую кровь и колоноскопии. Своевременная диагностика КРР на ранних стадиях врачами первичного звена здравоохранения позволит улучшить прогноз жизни таких пациентов.

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Murphy C.C., Sandler R.S., Sanoff H.K., Yang Y.C., Lund J.L., Baron J.A. Decrease in incidence of colorectal cancer among individuals 50 years or older after recommendations for population-based screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(6):903–9.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.037
3. Мамиева З.А., Полуэктова Е.А., Ковалева А.Л., Шифрин О.С., Соболев В.П., Свистушкин В.М. и др. Колоректальный рак у пациентки с симптомами функционального заболевания желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):66–73. [Mamiyeva Z.A., Poluektova E.A., Kovaleva A.L., Shifrin O.S., Sobolev V.P., Svistushkin V.M., et al. Colorectal cancer in patient with functional gastrointestinal symptoms. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):66–73. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-66-73
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, 2021. (In Russ.)].
5. Xu Z., Qi F., Wang Y., Jia X., Lin P., Geng M., et al. Cancer mortality attributable to cigarette smoking in 2005, 2010 and 2015 in Qingdao, China. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204221. DOI: 10.1371/journal.pone.0204221
6. Шальнова С.А., Карпустина А.В., Баланова Ю.А., Деев А.Д. Статус курения и смертность от рака среди российских мужчин и женщин 35–64 лет. *Профилактическая медицина.* 2021;24(6):45–50. [Shalnova S.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Deev A.D. Smoking status and cancer mortality among Russian men and women aged 35–64. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021;24(6):45–50. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20212406145
7. Sollie M., Bille C. Smoking and mortality in women diagnosed with breast cancer — a systematic review with meta-analysis based on 400,944 breast cancer cases. *Gland Surg.* 2017;6(4):385–93. DOI: 10.21037/g.2017.04.06
8. Pesch B., Kendzia B., Gustavsson P., Jöckel K.H., Johnen G., Pohlabein H., et al. Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1210–9. DOI: 10.1002/ijc.27339
9. Botteri E., Borroni E., Sloan E.K., Bagnardi V., Bosetti C., Peveri G., et al. Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(12):1940–9. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000803
10. Bai X., Wei H., Liu W., Coker O.O., Gou H., Liu C., et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites. *Gut.* 2022;71(12):2439–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325021
11. Евсютина Ю.В., Драпкина О.М. Наиболее эффективные стратегии скрининга колоректального рака. *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):105–8. [Evsutina Yu.V., Drapkina O.M. The most effective colorectal cancer screening strategies. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(1):105–8. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20192201105
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолеев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early detection of oncological diseases of the digestive system (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(5):53–74. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74

Сведения об авторах

Почхверашвили Нино Димитровна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт, Пинео Медицинская экосистема.
Контактная информация: nino.med@mail.ru;
Грузия, г. Тбилиси, ул. Горгасали, 93.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Кокина Наталия Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующая отделением пульмонологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: kokina_n_i@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Бувверова Елена Леонидовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: 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>

Черенда Александра Сергеевна — ординатор 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: s.cherenda@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9227-8664>

Морозова Валерия Александровна — студентка, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: morozoffa.lera@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-4815>

Фельдшеров Михаил Викторович — врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Information about the authors

Nino D. Potkhverashvili — Cand. Sci. (Med.), Physician, Pineo Medical Ecosystem.
Contact information: nino.med@mail.ru;
Georgia, Tbilisi, Gorgasali str., 93.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Natalia I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Head of the Pulmonology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: kokina_n_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Elena L. Bueverova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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>

Aleksandra S. Cherenda — Intern, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: s.cherenda@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9227-8664>

Valeriya A. Morozova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: morozoffa.lera@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-4815>

Mikhail V. Feldsherov — Radiologist, Head of the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital N 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Кiryukhin Андрей Павлович — кандидат медицинских наук, врач-эндоскопист отделения диагностической и лечебной эндоскопии Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» 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>

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: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital N 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>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital N 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Поступила: 06.04.2023 Принята: 01.07.2023 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 06.04.2023 Accepted: 01.07.2023 Published: 30.06.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-99-106>
UDC 616.345-006.6-02:613.84-055.2



A Woman with a Long History of Smoking and a Debilitating Dry Cough

Nino D. Potskhverashvili¹, Natalia I. Kokina², Elena L. Bueverova^{2*},
Oxana Yu. Zolnikova², Aleksandra S. Cherenda², Valeriya A. Morozova²,
Mikhail V. Pheldsherov², Andrey P. Kiryuhin², Pavel V. Pavlov²

¹ Pineo Medical Ecosystem, Tbilisi, Georgia

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

Aim: to present a clinical case of colorectal cancer in a woman with a long history of smoking and a leading complaint of dry cough.

Key points. A 56-year-old patient with a long history of smoking was hospitalized in the pulmonology department of the clinic with a leading complaint of a constant debilitating dry cough during the day, not amenable to the action of drugs, as well as general weakness, sweating and weight loss by 2 kg in 3 months. The examination revealed a moderately differentiated adenocarcinoma of the hepatic bend of the colon with generalized lymphadenopathy and metastatic lung damage, iron deficiency anemia. Surgical treatment was performed at the Sechenov University surgical hospital: right-sided hemicolectomy with D2 lymph dissection (removal of epicolic, paracolic, mesocolic lymph nodes); adjuvant chemotherapy was prescribed. The patient is under the supervision of an oncologist and a coloproctologist.

Conclusion. A clinical case of colorectal cancer in a woman with a long history of tobacco smoking and extra-intestinal symptoms is presented, demonstrating the need for cancer caution in relation to patients older than 50 years with iron deficiency anemia and lymphadenopathy. The timeliness of the diagnosis of a malignant neoplasm by primary care physicians is determined by the careful identification of cancer risk factors of this localization and the targeted search for “symptoms of anxiety”, upon detection of which endoscopic, radiation and morphological examination is necessary.

Keywords: dry cough, tobacco smoking, lymphadenopathy, iron deficiency anemia, colorectal cancer

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

For citation: Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Cherenda A.S., Morozova V.A., Pheldsherov M.V., Kiryuhin A.P., Pavlov P.V. A Woman with a Long History of Smoking and a Debilitating Dry Cough. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(3):99–106. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-99-106>

Женщина с длительным анамнезом табакокурения и изнуряющим сухим кашлем

Н.Д. Пощхверашвили¹, Н.И. Кокина², Е.Л. Буеверова^{2*}, О.Ю. Зольникова², А.С. Черенда², В.А. Морозова²,
М.В. Фельдшеров², А.П. Кирюхин², П.В. Павлов²

¹ Пинео Медицинская экосистема, Тбилиси, Грузия

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

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

Цель: представить клиническое наблюдение колоректального рака у женщины с длительным анамнезом табакокурения и ведущей жалобой на сухой кашель.

Основные положения. Пациентка в возрасте 56 лет с длительным анамнезом табакокурения госпитализирована в пульмонологическое отделение клиники с ведущей жалобой на постоянный изнуряющий сухой кашель в течение суток, не поддающийся действию лекарств, а также общую слабость, потливость и похудание на 2 кг за 3 месяца. В результате обследования выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома печеночного изгиба ободочной кишки с генерализованной лимфаденопатией и метастатическим поражением легких, железодефицитная анемия. В хирургическом стационаре Сеченовского Университета проведено оперативное лечение: правосторонняя гемиколэктомия с D2 лимфодиссекцией (удаление эпиколических, параколических, мезоколических лимфоузлов); назначена адъювантная химиотерапия. Пациентка находится под наблюдением онколога и колопроктолога.

Заключение. Представлен клинический случай колоректального рака у женщины с длительным анамнезом табакокурения и внекишечными симптомами, демонстрирующий необходимость онконстороженности по отношению к пациентам старше 50 лет с наличием железодефицитной анемии и лимфаденопатии.

Своевременность диагностики злокачественного новообразования врачами первичного звена здравоохранения определяется тщательным выявлением факторов риска рака данной локализации и прицельным поиском «симптомов тревоги», при обнаружении которых необходимо проведение эндоскопического, лучевого и морфологического исследования.

Ключевые слова: сухой кашель, табакокурение, лимфаденопатия, железодефицитная анемия, колоректальный рак

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Буеверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Черенда А.С., Морозова В.А., Фельдшеров М.В., Кирюхин А.П., Павлов П.В. Женщина с длительным анамнезом табакокурения и изнуряющим сухим кашлем. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(3):99–106. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-3-99-106>

Colorectal cancer (CRC) holds one of the leading positions in the structure of cancer incidence and mortality from malignant neoplasms worldwide. In 2020, the Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) database recorded over 1.9 million new cases of CRC and 935,173 deaths from it [1]. On the one hand, due to the implementation of screening programs in some Western countries, there has been a tendency of a decreasing the incidence in people over 50 years old, on the other hand, there has been an increase in the incidence of this type of cancer among younger populations [2, 3]. In Russia in 2020, 62,854 people were diagnosed with CRC, with about one-fifth (22 %) of whom died, which was primarily due to the late verification of the diagnosis [4]. The issue of timely diagnosis of malignant neoplasm in patients with risk factors and “alarm symptoms”, especially in the absence of intestinal manifestations, does not lose its relevance. We present a clinical observation of a 56-year-old female patient with CRC, having a 40-year history of smoking and a primary complaint of a debilitating dry cough.

Patient M., 56 years old, was admitted to the clinic with a main complaint of a persistent debilitating dry cough throughout the day and night, not dependent on changes in body position; taking medications (acetylcysteine, salbutamol, beclomethasone) did not bring relief. She was also troubled by general weakness, sweating and a weight loss of 2 kg over 3 months, which the patient associated with an increase in her physical activity in the summer. From the medical history, it is known that in June 2021, the patient first felt weakness and decreased work capacity. She consulted a clinic at her place of residence, where hypochromic microcytic anemia was detected. The genesis of the anemia was not determined, and iron therapy was recommended, which had a positive effect. In July 2022, the patient noticed an increase in weakness, as well as the appearance of a persistent dry cough. She self-administered mucolytics without effect. Since early August 2022, the cough has become unbearable, general weakness has increased, sweating has appeared, and she also noted a weight loss of 2 kg over the summer months. In this connection, she again sought medical help at her place of residence. On August 3, 2022, a chest X-ray was performed, which revealed bronchial wall

thickening. According to spirometry data: forced expiratory volume in 1 second was 92 %, with a slight decrease in flow rate at the mid-distal level. The diagnosis of bronchial asthma was established, and low-dose beclomethasone therapy was ineffective. The patient came to the clinic for examination and therapy selection. From the life history, it is known that the patient has a 40-year smoking history (smoking index — 240, pack-years index — 40, corresponding to a high risk of developing lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)). The family history is burdened with respiratory and oncological diseases: the 80-year-old mother and 25-year-old son suffer from bronchial asthma, the 81-year-old father suffers from COPD (long smoking history); the maternal grandmother died at 80 years old from stomach cancer.

During the physical examination: the condition is moderately severe, consciousness is clear. The body mass index is 19.6 kg/m². Body temperature is 36.6 °C. The skin is of physiological color, clean, and of normal moist. No edema. Peripheral lymphadenopathy was revealed: enlarged painless posterior cervical lymph nodes on the left side, soft in consistency, about 1.5 cm in size, as well as a painless conglomerate of lymph nodes in the left axillary region, soft in consistency, mobile, about 3 cm in size. The shape of the chest: conical, symmetrical; the accessory respiratory muscles are not involved in the act of breathing. Respiratory rate is 18 per minute. Oxygen saturation is 97 % while breathing air. Vocal fremitus is equal on symmetrical parts of the chest. On comparative percussion of the lungs over symmetrical areas, a clear pulmonary sound is heard. Auscultatively, the breathing is harsh, scattered dry wheezes over the entire surface of the lungs. Heart tones are clear, rhythmic, heart rate is 85 per minute, blood pressure is 120/70 mmHg. The abdomen is soft, painless. The liver and spleen are not enlarged. Stool is formed, without impurities. The “percussion” symptom on the lumbar region is negative on both sides. Diuresis is unremarkable. Based on complaints, medical history and objective examination, a preliminary diagnosis was formulated: Chronic obstructive bronchitis. Mild hypochromic microcytic anemia. Peripheral unilateral lymphadenopathy (posterior cervical and axillary lymph nodes on the left).

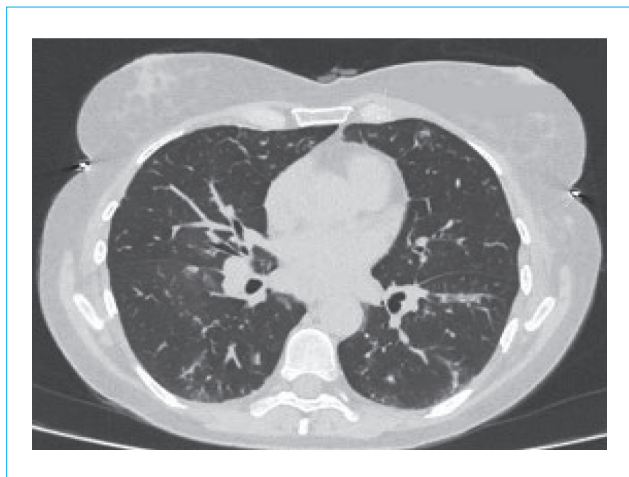


Figure 1. MSCT of the chest organs of Patient M., 56 years old: multiple lesions of both lungs (mts); diffusely in both lungs, multiple small foci are detected polysegmentally, some of which tend to merge

Рисунок 1. МСКТ органов грудной клетки пациентки М., 56 лет: множественные очаги обоих легких (mts); диффузно в обоих легких полисегментарно определяются множественные мелкие очаги, некоторые из которых с тенденцией к слиянию

In the complete blood count, mild hypochromic microcytic anemia was noted (erythrocytes – $3.0 \times 10^{12}/L$, hemoglobin – 106 g/L, mean erythrocyte volume – 75 fl, color index – 0.78, hematocrit – 35 %, mean corpuscular hemoglobin – 27.3 pg, mean corpuscular hemoglobin concentration – 294 g/L); normal ESR of 13 mm/h; in the biochemical blood test, a decrease in iron levels to 6.8 $\mu\text{mol}/L$ and ferritin – to 2 ng/mL, and a slight increase of C-reactive protein to 5.4 mg/L were found. To exclude an occult gastrointestinal bleeding, a stool test for latent blood was performed – gastrointestinal hemoglobin: the result was positive. When assessing pulmonary function, all indicators of lung ventilation function were within normal limits. According to the data of multisliced computed tomography (MSCT) of the chest, multiple metastatic foci in both lungs (Fig. 1), intrathoracic lymphadenopathy (Fig. 2) and enlarged axillary lymph nodes (Fig. 3) were determined.

Considering the anemia, the positive fecal occult blood test, and the metastatic lung lesions, the patient underwent a CT scan of the abdominal organs. A mass in the hepatic flexure of the colon with significant enlargement of the mesenteric and retroperitoneal lymph nodes was detected (Fig. 4).

For objective confirmation of the presence of the tumor, assessment of its patency, and obtaining material for morphological verification of the process, a video colonoscopy was performed. During the procedure, a neoplasm of the hepatic flexure of the colon with significant lumen narrowing was detected, which prevented the colonoscope from passing into

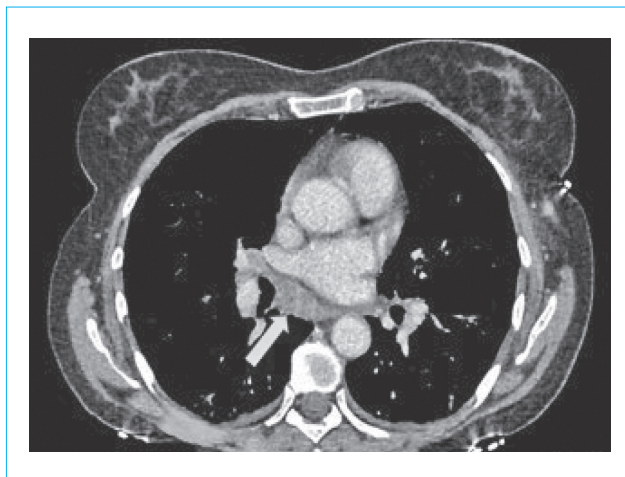


Figure 2. MSCT of the chest organs of Patient M., 56 years old: intrathoracic lymphadenopathy; at the scanning level (indicated by the arrow), enlarged para-aortic lymph nodes are detected, up to 14 mm in size; the study also revealed multiple paratracheal, bifurcation, bronchopulmonary nodes, up to 16 mm in size

Рисунок 2. МСКТ органов грудной клетки пациентки М., 56 лет: внутригрудная лимфаденопатия; на уровне сканирования (указано стрелкой) определяются увеличенные парааортальные лимфатические узлы размером до 14 мм; также при исследовании обнаружены множественные паратрахеальные, бифуркационные, бронхопульмональные узлы размером до 16 мм



Figure 3. MSCT of the chest organs of Patient M., 56 years old: axillary lymphadenopathy; the arrow indicates multiple enlarged left axillary lymph nodes with a tendency to merge to form conglomerates, up to 44 × 20 mm in size

Рисунок 3. МСКТ органов грудной клетки пациентки М., 56 лет: аксиллярная лимфаденопатия; стрелкой указаны множественные увеличенные левые аксиллярные лимфатические узлы с тенденцией к слиянию с формированием конгломератов, размером до 44 × 20 мм

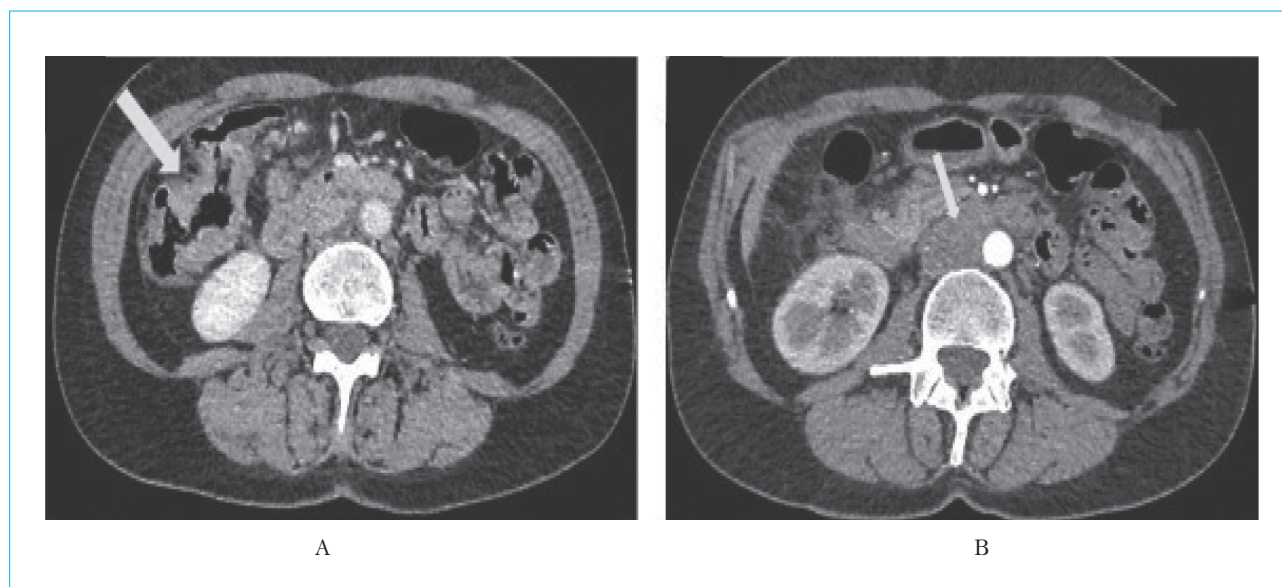


Figure 4. CT scan of the abdominal cavity of Patient M., 56 years old: formation of the hepatic curvature of the colon (A), lymphadenopathy (B). A — in the area of the hepatic curvature of the colon (at the bend, indicated by the arrow), a muff-like thickening of the walls up to 12 mm with a total length of about 90 mm is noted; the intestinal lumen is moderately narrowed; the surrounding tissue is infiltrated, compacted, paracolic lymph nodes up to 9 mm in size along the short axis; medial from the formation along the mesentery, a node measuring 24 × 28 mm with pronounced contrast was noted. B — enlargement of the retroperitoneal lymph nodes: para-aortic lymph nodes on the left (indicated by the arrow) measuring 15 × 22 mm (infrarenal), 12 × 10 mm (suprarenal), interaortocaval up to 16 × 20 mm, retrocaval — conglomerates measuring up to 32 × 22 mm with moderate compression of the inferior vena cava

Рисунок 4. ПКТ органов брюшной полости пациентки М., 56 лет: образование печеночной кривизны ободочной кишки (А), лимфаденопатия (В). А — в области печеночной кривизны ободочной кишки (в месте изгиба, указано стрелкой) отмечено муфтообразное утолщение стенок до 12 мм общей протяженностью около 90 мм; просвет кишки умеренно сужен; окружающая клетчатка инфильтрирована, уплотнена, параколические лимфоузлы размером до 9 мм по короткой оси; медиальнее от образования по ходу брыжейки отмечен узел размером 24 × 28 мм с выраженным контрастированием. В — увеличение забрюшинных лимфоузлов: парааортальных слева (указано стрелкой) размерами 15 × 22 мм (инфраренальные), 12 × 10 мм (супраренальные), межаортокавальные до 16 × 20 мм, ретрокавальные — конгломераты размером до 32 × 22 мм с умеренной компрессией нижней полой вены

the proximal parts of the colon and endoscopically assessing the extent of the neoplasm (Fig. 5). A biopsy was taken from the distal edge of the tumor infiltration.

According to histological examination, the malignant nature of the neoplasm was confirmed: moderately differentiated adenocarcinoma. To determine the origin of the lymphadenopathy and to exclude or confirm metastatic involvement of the axillary lymph nodes, a fine-needle aspiration biopsy of the conglomerate of the left axillary lymph nodes was performed under ultrasound guidance: their secondary malignant transformation was confirmed, morphologically similar to the already verified cancer of the hepatic flexure of the colon.

Based on the data from the patient's history, objective examination, laboratory and instrumental methods of investigation, and morphological verification, the clinical diagnosis was established. Primary disease: cancer of the hepatic flexure of the colon (histologically — moderately differentiated

adenocarcinoma), cT3N2aM1a (generalized lymphadenopathy — posterior cervical, axillary, intrathoracic, mesenteric, retroperitoneal lymph nodes; metastatic involvement of both lungs). Complications: iron-deficiency anemia of mild severity. After being discharged from the pulmonology department, the patient was hospitalized in the surgical department of Sechenov University, where surgical treatment was performed: right hemicolectomy with D2 lymph node dissection (removal of epicolic, paracolic, mesocolic lymph nodes); adjuvant chemotherapy was prescribed.

Discussion

The patient's long history of smoking (passive smoking since childhood, with the father as the source, and active smoking for 40 years) is an independent risk factor for the development of COPD and malignant neoplasms, among which breast cancer, lung cancer, and CRC are predominant in

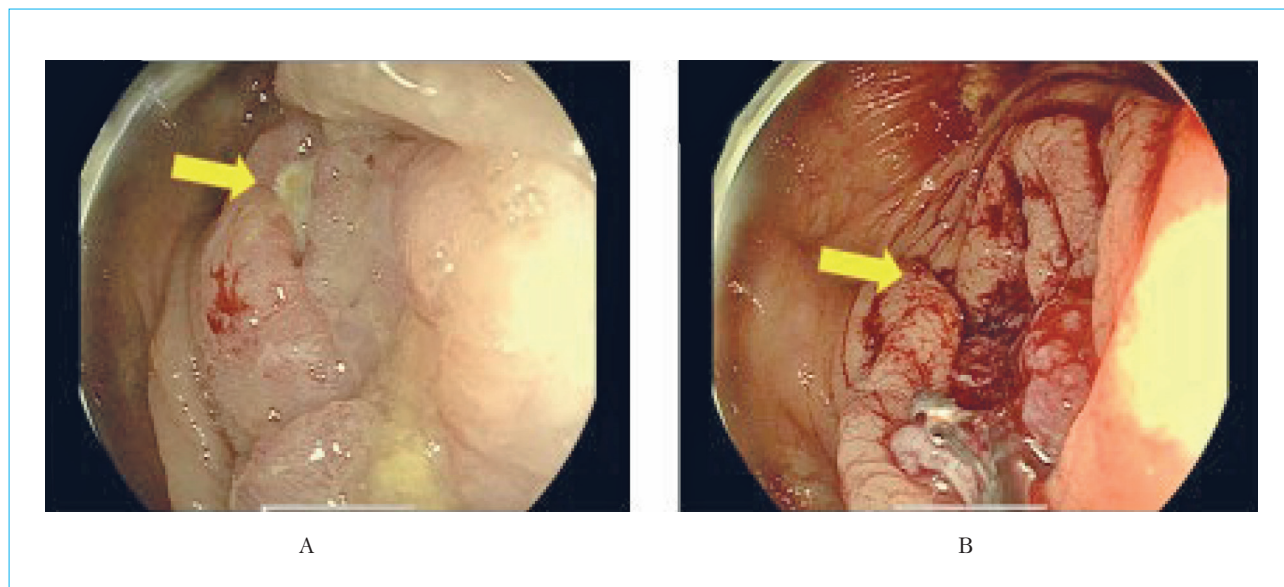


Figure 5. Video colonoscopy protocol for Patient M., 56 years old: the colonoscope is passed to the hepatic flexure; in the projection of the distal part of the transverse colon, the lumen is deformed, narrowed by a tuberous exophytic formation of cartilaginous density, red, with a coating of fibrin (A); the lumen for the device is impassable (less than 10 mm), narrowed in the form of a gap, the proximal edge of the tumor is not defined; biopsy shows moderate bleeding (B); in other parts of the intestine, the mucous membrane is pale, the folds are straightened with air, the vascular pattern of the submucosal layer is pronounced, peristalsis can be traced, it is active; biopsy taken

Рисунок 5. Протокол видеокolonоскопии пациентки М., 56 лет: колоноскоп проведен до печеночного изгиба; в проекции дистальной части поперечно-ободочной кишки просвет деформирован, сужен бугристым экзофитным образованием хрящевидной плотности, красного цвета, с налетом фибрина (А); просвет для аппарата непроходим (меньше 10 мм), сужен в виде щели, проксимальный край опухоли не определен; при биопсии умеренная кровоточивость (В); в других отделах кишки слизистая оболочка бледная, складки воздухом расправляются, сосудистый рисунок подслизистого слоя выражен, перистальтика прослеживается, активная; взята биопсия

women [5, 6]. According to a meta-analysis by M. Sollie et al., which included twelve cohort studies (400,944 women were diagnosed with primary invasive breast cancer), the risk of cancer death among smokers was 1.52 times higher compared to those who had never smoked [7]. According to the results of a meta-analysis by B. Pesch et al., the relative risk (RR) of lung cancer has a dose-dependent effect and is 7.8 (95 % confidence interval (CI): 6.5–9.4) for smoking women [8]. Smoking is a major risk factor for CRC, but the mechanism by which CRC develops and progresses due to smoking is not yet fully understood. A meta-analysis by E. Botteri et al. summarized data from 188 original studies: the combined RR for CRC was 1.14 (95 % CI: 1.10–1.18) for current smokers and 1.17 (95 % CI: 1.15–1.20) for former smokers. The risk of cancer increased linearly with the intensity and duration of smoking [9]. X. Bai et al. showed that this risk also increases in animal models: in mice, exposure to tobacco smoke changes the metabolomic profile (increased biosynthesis of pro-carcinogenic taurodeoxycholic acid correlates with a predominant increase in intestinal *Eggerthella lenta*). Changes in the microbiota composition lead to a dysfunction of the intestinal barrier and activation of oncogenic and

pro-inflammatory signaling pathways, promoting the development of CRC [10].

Patient M., 56 years old, with a long history of smoking and a family history of malignant neoplasms (gastrointestinal cancer in the maternal grandmother), is at high risk for CRC [11]. At her first visit for medical help at the pre-hospital stage, there were already “alarm symptoms” (general weakness, iron-deficiency anemia), and therefore, CRC screening (fecal occult blood test and colonoscopy) was necessary. The persistent dry cough, which became exhausting over time, can be retrospectively explained by the compression of the airways by enlarged intrathoracic lymph nodes and lung tissue involvement of a metastatic nature.

Colonoscopy is a relatively expensive examination for the healthcare system and is rarely used in screening programs for early detection of colorectal cancer in Russia and around the world. However, currently, only colonoscopy allows the detection and removal of cancer precursors in the intestine — polyps. The presence of a positive fecal occult blood test result is not a sign of cancer, and a negative test does not guarantee its absence. In the case of a large malignant lesion, colonoscopy allows a verification

of the neoplasm and, if necessary, intervention — for example, stent placement in cases of obstructive bowel obstruction.

Timely diagnosis of CRC and adequate treatment determine a favorable prognosis for survival. Insufficient oncological vigilance of doctors, especially in the presence of risk factors and “alarm symptoms”, leads to the late detection of malignant neoplasms, depriving patients of the opportunity for using organ-preserving methods of treatment [12].

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Murphy C.C., Sandler R.S., Sanoff H.K., Yang Y.C., Lund J.L., Baron J.A. Decrease in incidence of colorectal cancer among individuals 50 years or older after recommendations for population-based screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15(6):903–9.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.08.037
3. Мамиева З.А., Полуктова Е.А., Ковалева А.Л., Шифрин О.С., Соболев В.П., Свистушкин В.М. и др. Колоректальный рак у пациентки с симптомами функционального заболевания желудочно-кишечного тракта. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(5):66–73. [Mamiyeva Z.A., Poluktova E.A., Kovaleva A.L., Shifrin O.S., Sobolev V.P., Svistushkin V.M., et al. Colorectal cancer in patient with functional gastrointestinal symptoms. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(5):66–73. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-66-73
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. [The state of oncological care to the population of Russia in 2020. Edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute — Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, 2021. (In Russ.).]
5. Xu Z., Qi F., Wang Y., Jia X., Lin P., Geng M., et al. Cancer mortality attributable to cigarette smoking in 2005, 2010 and 2015 in Qingdao, China. *PLoS One.* 2018;13(9):e0204221. DOI: 10.1371/journal.pone.0204221
6. Шальнова С.А., Капустина А.В., Баланова Ю.А., Деев А.Д. Статус курения и смертность от рака среди российских мужчин и женщин 35–64 лет. *Профилактическая медицина.* 2021;24(6):45–50. [Shalnova S.A., Kapustina A.V., Balanova Yu.A., Deev A.D. Smoking status and cancer mortality among Russian men and women aged 35–64. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2021;24(6):45–50. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed20212406145
7. Sollie M., Bille C. Smoking and mortality in women diagnosed with breast cancer — a systematic review with meta-analysis based on 400,944 breast cancer cases. *Gland Surg.* 2017;6(4):385–93. DOI: 10.21037/g.2017.04.06
8. Pesch B., Kendzia B., Gustavsson P., Jöckel K.H., Johnen G., Pohlabein H., et al. Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 2012;131(5):1210–9. DOI: 10.1002/ijc.27339
9. Botteri E., Borroni E., Sloan E.K., Bagnardi V., Bosetti C., Peveri G., et al. Smoking and colorectal cancer risk, overall and by molecular subtypes: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(12):1940–9. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000803
10. Bai X., Wei H., Liu W., Coker O.O., Gou H., Liu C., et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites. *Gut.* 2022;71(12):2439–50. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325021
11. Евсютина Ю.В., Драпкина О.М. Наиболее эффективные стратегии скрининга колоректального рака. *Профилактическая медицина.* 2019;22(1):105–8. [Evsutina Yu.V., Drapkina O.M. The most effective colorectal cancer screening strategies. *Russian Journal of Preventive Medicine.* 2019;22(1):105–8. (In Russ.). DOI: 10.17116/profmed201922011105
12. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Каприн А.Д., Агапов М.Ю., Андреев Д.Н., Водолев А.С. и др. Раннее выявление онкологических заболеваний органов пищеварения (методическое руководство Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации онкологов России для врачей первичного звена здравоохранения). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019;29(5):53–74. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Kaprin A.D., Agapov M.Yu., Andreev D.N., Vodoleev A.S., et al. Early detection of oncological diseases of the digestive system (Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Russian Association of Oncologists for Primary Care Physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2019;29(5):53–74. (In Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-5-53-74

Conclusion

Patients over 50 years of age with long-term smoking experience and a family history of malignant neoplasms are at high risk for CRC. The presence of such “alarm symptoms” as general weakness, weight loss, hypochromic microcytic anemia, even in the absence of intestinal manifestations, requires a fecal occult blood test and colonoscopy. Timely diagnosis of CRC at early stages by primary healthcare physicians will improve the life prognosis for such patients.

Information about the authors

Nino D. Potskhverashvili — Cand. Sci. (Med.), Physician, Pineo Medical Ecosystem.

Contact information: nino.med@mail.ru;

Georgia, Tbilisi, Gorgasali str., 93.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Natalia I. Kokina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Head of the Pulmonology Department, V.Kh. Vasilenko Clinic for Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kokina_n_i@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Elena L. Bueverova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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>

Aleksandra S. Cherenda — Intern, Department of Internal Diseases Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: s.cherenda@mail.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9227-8664>

Valeriya A. Morozova — Student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: morozoffa.lera@gmail.com;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-4815>

Mikhail V. Feldsherov — Radiologist, Head of the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital N 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;

119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

Сведения об авторах

Поцхверашвили Нино Димитровна — кандидат медицинских наук, врач-терапевт, Пинео Медицинская экосистема.

Контактная информация: nino.med@mail.ru;

Грузия, г. Тбилиси, ул. Горгасали, 93.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1973-3602>

Кокина Наталья Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, заведующая отделением пульмонологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kokina_n_i@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2315-6238>

Буеверова Елена Леонидовна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: 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>

Черенда Александра Сергеевна — ординатор 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: s.cherenda@mail.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9227-8664>

Морозова Валерия Александровна — студентка, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: morozoffa.lera@gmail.com;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2763-4815>

Фельдшеров Михаил Викторович — врач-рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики Университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: feldsherov_m_v@staff.sechenov.ru;

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

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6808-7489>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Andrey P. Kiryukhin — Cand. Sci. (Med.), Endoscopist, Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital N 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>

Pavel V. Pavlov — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy, University Clinical Hospital N 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

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

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: pavlov_p_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4391-5441>

Submitted: 06.04.2023 Accepted: 01.07.2023 Published: 30.06.2024
Поступила: 06.04.2023 Принята: 01.07.2023 Опубликовано: 30.06.2024

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1079-2900>
УДК 616.33-089.168.1-089.87-06:616.329-007.253-089



Хирургическое лечение несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии

И.Н. Перегородиев¹, И.А. Задеренко¹, К.А. Батыров^{1*}, С.Н. Неред^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Цель: представить сложности выбора хирургической тактики при несостоятельности швов эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии.

Основные положения. У пациента К., 55 лет, после планового оперативного вмешательства в объеме гастрэктомии по поводу рака желудка отмечена несостоятельность швов эзофагоэнтероанастомоза. Попытка повторного формирования пищеводно-кишечного анастомоза не привела к успеху, несмотря на ранние сроки релапаротомии, поэтому для купирования гнойных осложнений было принято решение пойти по пути «отключения» пищевода, для чего шейный отдел пищевода был пересечен и выведен в виде двух стом, а дистальный конец пищевода ушит наглухо. Адекватное дренирование зоны культи пищевода и отключение пищевода на шейном уровне позволили избежать гнойных осложнений в брюшной полости. Реконструктивный этап был выполнен через 6 месяцев в объеме толстокишечной вставки между дистальным отделом пищевода и тощей кишкой и пластики пищевода с использованием кожной вставки на шее.

Заключение. Выбранная тактика лечения была обусловлена невозможностью консервативного лечения несостоятельности швов пищеводно-кишечного анастомоза из-за ишемических нарушений и некроза анастомозированной с пищеводом тонкой кишки. Отключение пищевода после повторной несостоятельности швов пищеводно-кишечного анастомоза представлялось единственным шансом для прекращения поступления содержимого пищевода в брюшную полость и тем самым устранения источника гнойных осложнений. Примененный вариант эзофагопластики оказался самым безопасным и позволил сохранить жизнь пациента.

Ключевые слова: рак желудка, гастрэктомия, несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Перегородиев И.Н., Задеренко И.А., Батыров К.А., Неред С.Н. Хирургическое лечение несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1079-2900>

Surgical Treatment of Esophagoenteroanastomosis Leakage after Total Gastrectomy

Ivan N. Peregorodiev¹, Igor A. Zaderenko¹, Kazbek A. Batyrov^{1*}, Sergey N. Nered^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Aim: to present the difficulties of the choice of surgical tactics in case of esophagoenteroanastomosis suture failure after gastrectomy.

Key points. In patient K., 55 years old, after a planned surgical intervention involving gastrectomy for stomach cancer, leakage of the esophagoenteroanastomosis sutures was noted. An attempt to re-form the esophageal-intestinal anastomosis did not lead to success, despite the early stages of relaparotomy, therefore, in order to relieve purulent complications, it was decided to take the path of “disconnecting” the esophagus, for which the cervical esophagus was transected and brought out in the form of two stomas, and the distal end of the esophagus was sutured tightly. Adequate drainage of the esophageal stump area and disconnection of the esophagus at the cervical level made it possible to avoid purulent complications in the abdominal cavity. The reconstructive stage was performed after 6 months in the amount of a colonic insert between the distal esophagus and the jejunum and plastic surgery of the esophagus using a skin insert in the neck.

Conclusion. The chosen treatment tactics was determined by the impossibility of conservative treatment of the suture failure of the esophageal-intestinal anastomosis due to ischemic disorders and necrosis of the small intestine anastomosed with the esophagus. Disconnection of the esophagus after repeated suture failure of the esophageal-intestinal anastomosis seemed to be the only chance to stop the flow of esophageal contents into the abdominal cavity and thereby eliminate the source of purulent complications. The esophagoplasty option used turned out to be the safest and allowed to save the patient's life.

Keywords: gastric cancer, gastrectomy, esophagoenteroanastomosis leakage**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.**For citation:** Peregorodiev I.N., Zaderenko I.A., Batyrov K.A., Nered S.N. Surgical Treatment of Esophagoenteroanastomosis Leakage after Total Gastrectomy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1079-2900>

Введение

Рак желудка — одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований в мире. По данным Всемирной базы данных по онкологической заболеваемости GLOBOCAN (Global Cancer), в 2020 г. в мире выявлено более 1 млн новых случаев рака желудка, при этом смертность составила 768 693 случая [1]. Хирургическое лечение как самостоятельный метод либо в составе комбинированной терапии является основным подходом в лечении локализованного рака желудка. Однако выполнение оперативного вмешательства сопряжено с рисками послеоперационных осложнений, одним из которых является несостоятельность швов пищеводно-тонкокишечного анастомоза. По данным литературы, частота несостоятельности анастомозов после гастрэктомии варьирует от 4,5 до 9,63 % и напрямую зависит от таких факторов, как опыт хирурга, техника формирования соустья, хирургический доступ и уровень пересечения пищевода [2, 3]. Разработка и внедрение различных методов формирования пищеводно-тонкокишечного соустья позволяют снизить частоту несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза. Так, методика формирования анастомоза по М.И. Давыдову, разработанная в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, снизила частоту развития послеоперационных осложнений до 0,49 % [4]. Другим надежным методом формирования пищеводно-тонкокишечного соустья является соустье по Г.В. Бондарю (в том числе в модификации специалистов НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина), при котором частота несостоятельности швов составляет 1,34 % [2, 5].

Клиническое наблюдение

У пациента К., 55 лет, по данным комплексного обследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина установлен клинический диагноз: рак тела и проксимального отдела желудка cT2N1M0 (cyt-), MSS, HER2/neu — негативный. Данные эзофагогастродуоденоскопии: за розеткой кардии определяется проксимальная граница опухолевого инфильтрата, который распространяется до уровня нижней трети тела желудка. Данные эндоскопической ультрасонографии: гипоехогенное образование, исходящее из слизистой оболочки и распространяющееся на мышечный слой стенки желудка; парагастрально определяются метастатические лимфатические узлы (uT2N1). Гистологическое исследование

биопсийного материала: аденокарцинома с перстневидно-клеточным компонентом, диффузный тип по Lauren. Данные компьютерной томографии органов брюшной полости с внутривенным контрастированием: по малой кривизне желудка определяются два метастатических лимфатических узла. Данные диагностической лапароскопии: без признаков диссеминации опухолевого процесса. В рамках периоперационного лечения проведено 4 курса химиотерапии по схеме mFOLFIRINOX. Контрольное обследование: без существенной динамики опухолевого процесса.

В декабре 2022 г. в плановом порядке выполнена гастрэктомия с D2 лимфодиссекцией. Сформирован эзофагоэнтероанастомоз по методике Г.В. Бондаря. На 4-е сутки после операции отмечено поступление кишечного содержимого по брюшному дренажу. Перитонеальной симптоматики не отмечено. Данные рентгенографии с водорастворимым контрастным препаратом: признаки несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза (рис. 1). Выполнена релапаротомия. Интраоперационная картина соответствовала ишемии терминального отдела анастомозированной с пищеводом тонкой кишки с некрозом и перфорацией ее культы (рис. 2). С учетом отсутствия выраженных признаков перитонита принято решение о выполнении экстирпации анастомоза с резекцией кишки и формированием нео-эзофагоэнтероанастомоза (по методике Г.В. Бондаря). На 6-е сутки после повторной операции выполнен рентген-контроль эзофагоэнтероанастомоза: признаков несостоятельности не выявлено (рис. 3). Начато энтеральное питание. Однако на 10-е сутки после оперативного вмешательства на фоне клинического благополучия отмечено поступление кишечного содержимого по дренажу, установленному в брюшной полости. Данные КТ органов брюшной полости с пероральным контрастированием: ограниченное скопление жидкости в области эзофагоэнтероанастомоза (рис. 4). Данные эндоскопического исследования: дефект по левой полуокружности эзофагоэнтероанастомоза размерами 0,9–1,0 см. Ситуация обсуждена на консилиуме. Учитывая отсутствие клинических признаков перитонита, отсутствие гипертермии и лейкоцитоза, принято решение о консервативном ведении пациента с возможной перспективой выполнения стентирования зоны несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза. На 11-е сутки при контрольном исследовании отмечено увеличение дефекта до 2,5 см в диаметре, выполнение стентирования анастомоза невозможно. Принято

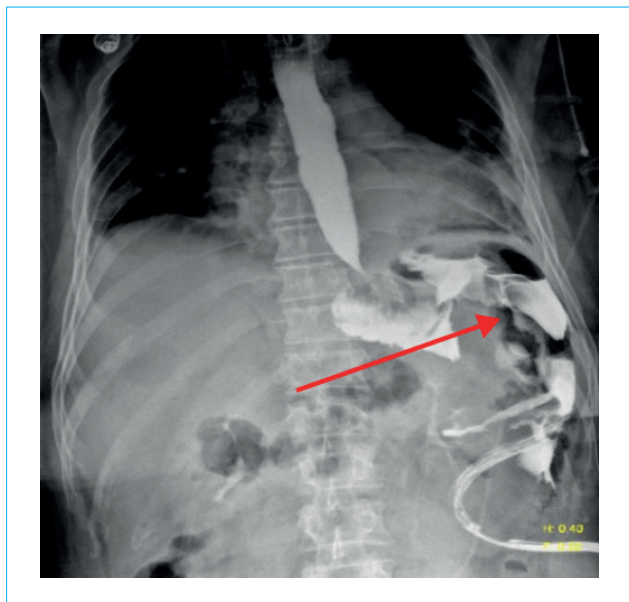


Рисунок 1. Рентгенография эзофагоэнтероанастомоза с водорастворимым контрастом: признаки несостоятельности анастомоза (красной стрелкой указано попадание контраста в брюшной дренаж, находящийся в области анастомоза)

Figure 1. X-ray of esophagoenteroanastomosis with water-soluble contrast: signs of anastomotic failure (the red arrow indicates the entry of contrast into the abdominal drainage located in the area of the anastomosis)

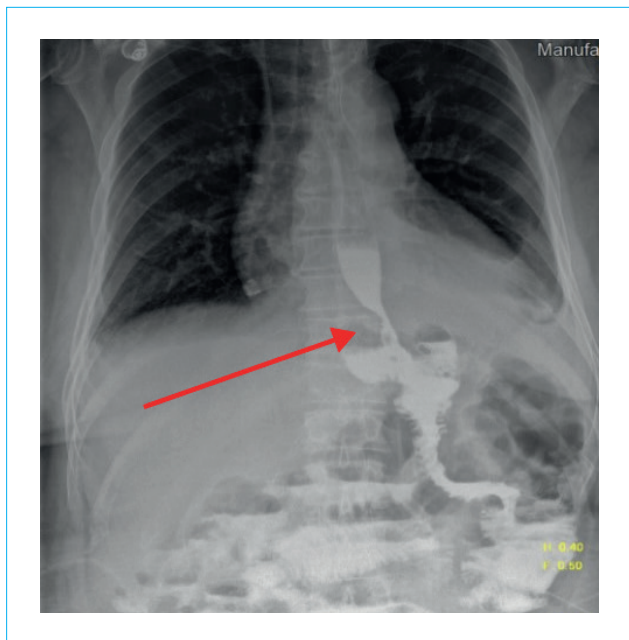


Рисунок 3. Рентгенография эзофагоэнтероанастомоза с водорастворимым контрастом: без признаков несостоятельности

Figure 3. X-ray of esophagoenteroanastomosis with water-soluble contrast: no signs of leakage

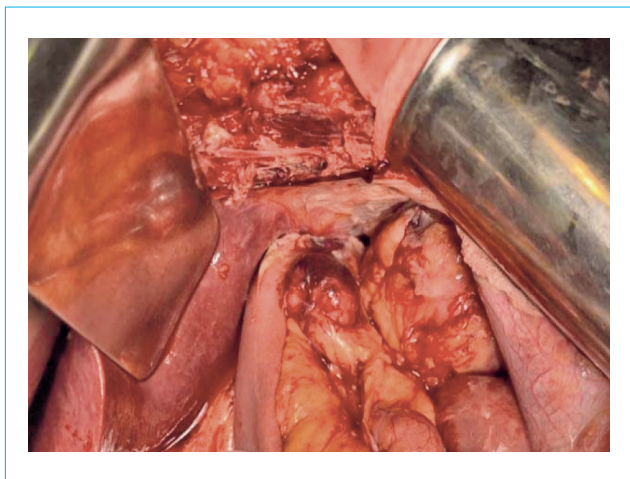


Рисунок 2. Лапаротомная рана: интраоперационная картина ишемии культи тонкой кишки в области анастомоза с некрозом и перфорацией

Figure 2. Laparotomy wound: intraoperative picture of ischemia of the small intestinal stump in the area of anastomosis with necrosis and perforation

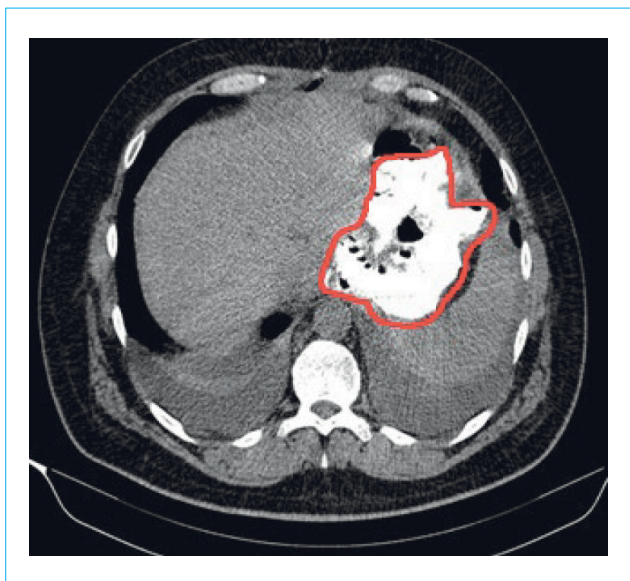


Рисунок 4. Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с пероральным контрастированием: визуализируется ограниченное скопление жидкости в области анастомоза

Figure 4. Computed tomography of the chest, abdomen and pelvis with oral contrast: limited fluid accumulation in the anastomotic area is visualized

решение о выполнении экстренного оперативного вмешательства — разобщения эзофагоэнтероанастомоза, ушивания культи пищевода, формирования питательной еюностомы, эзофагостомы (рис. 5). На 7-е сутки после второй экстренной операции, по данным рентгенографии с пероральным контрастированием, отмечена несостоятельность культи пищевода (рис. 6). Учитывая отсутствие

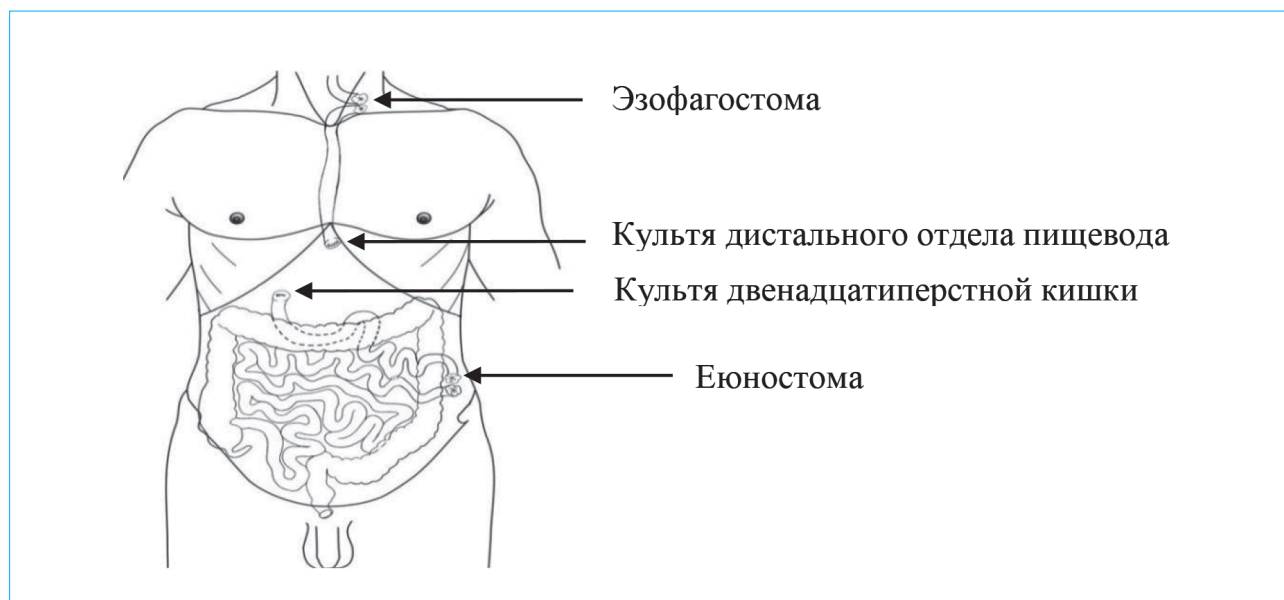


Рисунок 5. Схематичное изображение операции: разобщение эзофагоэнтероанастомоза, ушивание культи пищевода, формирование питательной еюностомы, эзофагостома

Figure 5. Schematic representation of the operation: separation of esophagoenteroanastomosis, suturing of the esophageal stump, formation of a nutritional jejunostomy, esophagostomy

клинических признаков перитонита и адекватное дренирование брюшной полости, принято решение о продолжении консервативной терапии. По данным гистологического исследования послеоперационного материала установлен диагноз: рак

тела и проксимального отдела желудка cT2N1M0 (ypT0N0(0/19)M0 (cyt-), R0, TRG-1, Pn0, V0, L0), MSS, HER2/neu – негативный. Пациент выписан в январе 2023 г. с дренажом в брюшной полости.

Пациенту удалось в полном объеме наладить уход за эзофаго- и еюностомой и питание, что в итоге позволило подойти к вопросу о выполнении реконструктивного хирургического вмешательства.

В июне 2023 г. пациенту выполнено комплексное обследование с целью исключения прогрессирования рака желудка, а также оценки технической возможности выполнения реконструктивного оперативного вмешательства. Были выполнены КТ органов грудной клетки, органов брюшной полости и органов малого таза с внутривенным контрастом (с визуализацией сосудистой анатомии толстой кишки); эзофагоскопия; контрастная фарингография. Признаков прогрессирования онкологического заболевания не выявлено.

Данные КТ-ангиографии: от правой стенки верхней брыжеечной артерии отходит средняя ободочная артерия, прослеживается до поперечно-ободочной кишки, где в проекции селезеночного угла визуализируется анастомоз с мелкими терминальными ветвями левой ободочной артерии, дуга Риолана есть, артерии Мошковица нет.

В связи с осложненным характером клинического течения на этапе планового хирургического лечения с целью минимизации риска развития послеоперационных осложнений принято решение о разделении реконструктивного вмешательства на два этапа: первый этап – реконструкция с использованием толстокишечной вставки между терминальным концом пищевода и тощей кишкой,

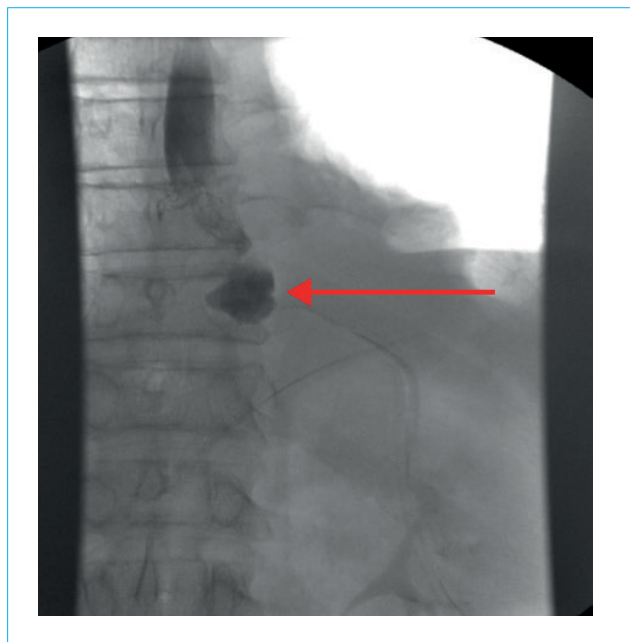


Рисунок 6. Рентгенография культи пищевода с пероральным контрастированием: несостоятельность культи пищевода

Figure 6. X-ray of the esophageal stump with oral contrast: failure of the esophageal stump

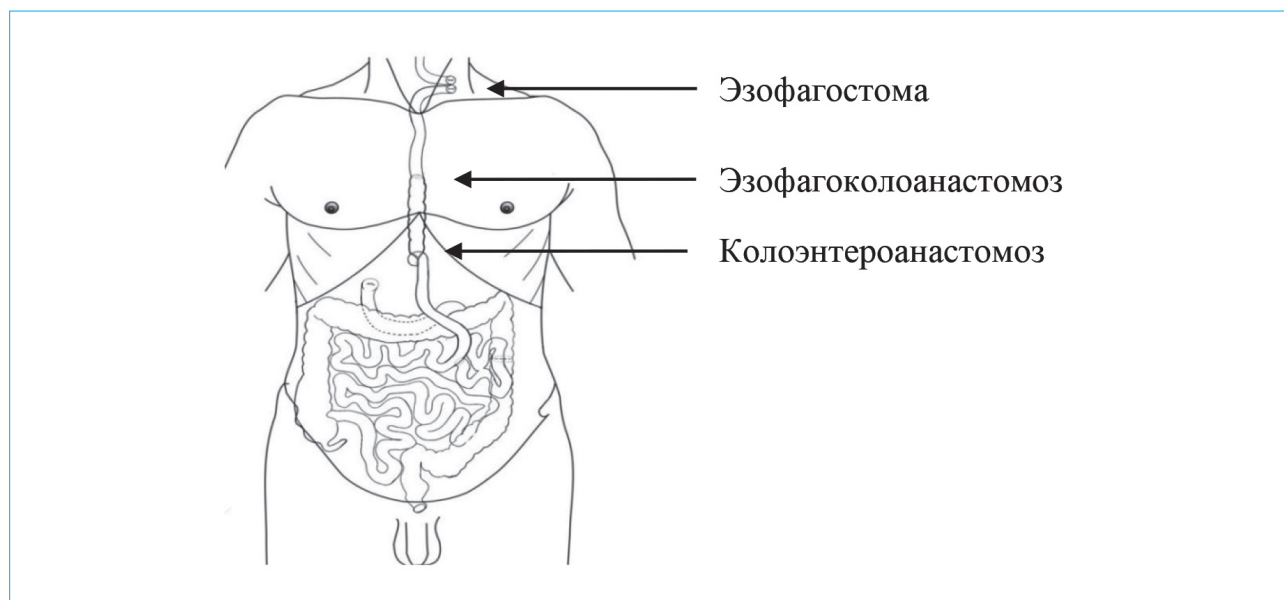


Рисунок 7. Схематичное изображение реконструктивного этапа: вставка толстокишечного трансплантата между дистальным отделом пищевода и тощей кишкой

Figure 7. Schematic representation of the reconstructive phase: insertion of a colonic graft between the distal esophagus and the jejunum

закрытие еюностомы; второй этап — закрытие эзофагостомы и пластика шейного отдела пищевода.

Первостепенно выполнен абдоминально-медиастинальный этап реконструкции: в задненижнем средостении на уровне нижних легочных вен сформирован кулисный эзофагоколоанастомоз по методике М.И. Давыдова. Дистальный конец

толстокишечного трансплантата анастомозирован с тощей кишкой по типу «конец-в-бок» (рис. 7). На 8-е сутки выполнена рентгенография пищеводно-толстокишечного анастомоза: признаков несостоятельности не отмечено (рис. 8). Начато энтеральное питание через эзофагостому.

Через 15 дней выполнен второй этап — восстановление непрерывности и целостности шейного отдела пищевода. Дистальный отдел эзофагостомы после мобилизации вместе с медиальной ножкой кивательной мышцы сшит «конец-в-конец» с мобилизованным проксимальным концом эзофагостомы. Медиальная ножка кивательной мышцы использована как муфта для укрепления анастомоза «конец-в-конец». Проксимальный отдел двухствольной эзофагостомы ушит по стандартной методике ушивания фарингостом. Кожный дефект шеи закрыт ротационным перемещенным кожно-жировым лоскутом на питающей ножке. В послеоперационном периоде отмечено воспаление в области ушивания проксимального отдела эзофагостомы с формированием эзофагального свищевого хода. Проводилась плановая консервативная терапия, рана в области шеи зажила вторичным натяжением, однако в области ушивания проксимального отдела эзофагостомы сформировался стеноз. В дальнейшем проведены две манипуляции баллонной дилатации с положительным эффектом.

При контрольном обследовании в феврале 2024 г.: общее состояние пациента удовлетворительное, питание *per os* в полном объеме, увеличение массы тела на 10 кг. Признаков прогрессирования основного заболевания не выявлено.

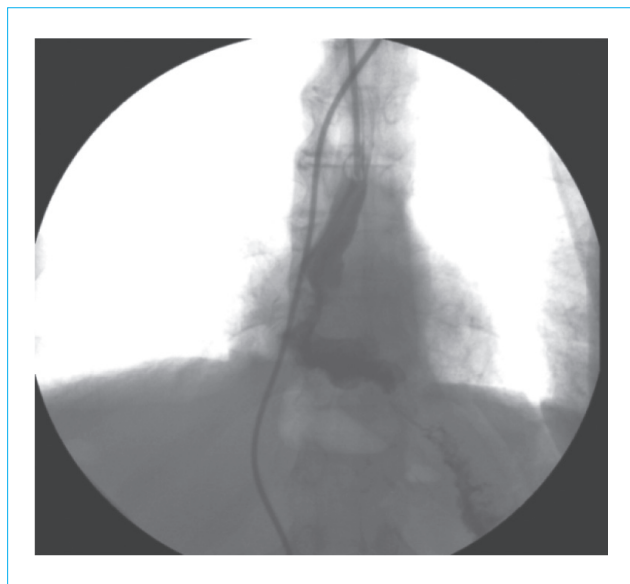


Рисунок 8. Рентгенография эзофагоколоанастомоза с водорастворимым контрастом: нет признаков несостоятельности анастомоза

Figure 8. X-ray of esophagocoloanastomosis with water-soluble contrast: no signs of anastomotic leakage

Обсуждение

На сегодня несостоятельность швов пищеводно-кишечного анастомоза остается жизнеугрожающим осложнением в хирургии рака желудка. Предложены различные методы борьбы с этим грозным послеоперационным осложнением. Если ранее методом выбора в лечении данной категории больных считалось повторное оперативное вмешательство, то на сегодня в связи с накоплением опыта в использовании малоинвазивных вмешательств предпочтение отдается в пользу таких методов, как редренирование брюшной полости, эндоскопическое стентирование эзофагоэнтероанастомоза, эндоскопическое клипирование дефекта, эндоскопическая установка VAC-аспираторов (vacuum assisted closure — вакуумная система закрытия) [6–8]. Одним из основных факторов, определяющих возможность ухода от агрессивной хирургии, являются оптимистичные данные о снижении летальности вследствие несостоятельности швов эзофагоэнтероанастомоза до 30 % при проведении «консервативной терапии». Выполнение повторного оперативного вмешательства, сопряженное с реанастомозированием, приводит к увеличению летальности до 64,1 % [7].

Коротко остановимся на каждом из описанных выше методов. Стентирование зоны дефекта, по данным ряда зарубежных авторов, позволяет добиться излечения в 77 % случаев [6]. Однако, несмотря на такие оптимистичные результаты, данный метод имеет ряд ограничений и осложнений: миграция стента; избыточное расширение стента, приводящее к увеличению дефекта в области анастомоза и т.д. Предложенный в начале 2000-х годов метод трансэзофагеальной VAC-аспирации позволяет добиться положительного результата в 90 % случаев, но требует более длительного нахождения пациента в стационаре и периодической замены губки [7]. Эндоскопическое клипирование дефекта также является достаточно эффективным методом разрешения несостоятельности швов эзофагоэнтероанастомоза. Однако стоит отметить, что данный метод имеет ограничения в случае наличия выраженных воспалительных изменений в тканях. Клипирование производится при помощи системы наложения клипс (over-the-scope clip, OTSC); как показывают данные литературы, успешное применение данной методики продемонстрировано в 73,3 % случаев [8]. Применение всех вышеперечисленных методов невозможно без адекватного дренирования зоны несостоятельности анастомоза.

При невозможности применения по объективным причинам малоинвазивных методов в арсенале специалистов остается хирургический метод лечения. Причины могут быть как организационно-методической природы (отсутствие в клинике необходимого оборудования, расходных материалов, опыта применения данных видов вмешательств), так и быть связаны с большим размером дефекта

соустья, разлитым характером перитонита, неэффективностью малоинвазивных методов. В таких случаях прибегают к повторному оперативному вмешательству. Хотя операция и сопряжена с высокими рисками развития послеоперационных осложнений, хирург может рассчитывать на положительный исход, особенно в случае, если осложнение диагностировано в ранние сроки, а клиника обладает опытом такого рода вмешательств и организационной структурой, включающей специалистов разного лечебно-диагностического профиля. Отдельным аспектом остается выбор объема повторного оперативного вмешательства: ушивание дефекта, повторное формирование пищеводно-кишечного анастомоза или дополнительное дренирование. Большинство специалистов негативно относятся к ушиванию дефекта или повторному формированию пищеводно-кишечного анастомоза в связи с их неэффективностью, хотя опыт лечения в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина указывает на отдельные успешные результаты лечения в случае выбора такого подхода в ранние сроки развития несостоятельности.

В представленном клиническом случае попытка повторного формирования пищеводно-кишечного анастомоза не привела к успеху, несмотря на ранние сроки релапаротомии, поэтому для купирования гнойных осложнений выполнено «отключение» пищевода, для чего шейный отдел пищевода был пересечен и выведен в виде двух стом, а дистальный конец пищевода ушит наглухо. Возникшая впоследствии несостоятельность швов культи пищевода указывает на малую эффективность данной методики. Возможно, достаточно было изолировать дистальный конец пищевода кисетным швом вокруг дренажной трубки. Тем не менее адекватное дренирование зоны культи пищевода и «отключение» пищевода на шейном уровне позволили избежать развития гнойных осложнений в области брюшной полости.

Приступить к реконструктивному этапу удалось после 6-месячного восстановительного периода, в течение которого пациент питался через еюностому. Рассматривались два варианта восстановления непрерывности пищеварительного тракта: толстокишечная тотальная заградничная эзофагопластика с формированием эзофагоколоанастомоза на шее и колоэнтероанастомоза в брюшной полости и пластика пищевода с использованием кожной вставки на шее и толстокишечной вставки между дистальным отделом пищевода и тощей кишкой. Первый вариант был отвергнут, поскольку данные КТ-ангиографии вызывали сомнения в том, что архитектура сосудов толстой кишки сможет обеспечить адекватное кровоснабжение толстокишечного трансплантата большой длины. Выбран второй вариант как более безопасный, несмотря на высокую частоту развития рубцовых стриктур на уровне кожной вставки на шее.

Выбранная тактика лечения была обусловлена невозможностью консервативного лечения несостоятельности швов пищеводно-кишечного анастомоза из-за высокой вероятности ишемических нарушений и некроза анастомозированной с пищеводом тонкой кишки. «Отключение» пищевода после повторной несостоятельности швов пищеводно-кишечного анастомоза представлялось единственным шансом для прекращения поступления содержимого пищевода в брюшную полость и тем самым устранения источника гнойных осложнений.

В литературе нет описания подобных подходов к лечению несостоятельности швов пищеводно-кишечного анастомоза в случае неэффективности других методов. Примененный вариант эзофагопластики, возможно, еще потребует периодического применения эндоскопической реканализации шейного отдела пищевода, но он оказался самым безопасным и позволил сохранить жизнь пациента. Наш опыт может оказаться полезным для специалистов в области абдоминальной и торакальной хирургии.

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Давыдов М.И., Тер-Аванесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. *Современная онкология.* 2000;2(1):4–10. [Davydov M.I., Ter-Avanesov M.D. Modern strategy for surgical treatment of gastric cancer. *Journal of Modern Oncology.* 2000;2(1):4–10 (In Russ.)].
3. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е. Современная хирургия рака желудка: от D2 к D3. *Материалы IX Российского онкологического конгресса.* М., 2005:41–3. [Davydov M.I., Turkin I.N., Polotsky B.E. Modern surgery of gastric cancer: from D2 to D3. *Proceedings of IX Russian Oncological Congress.* Moscow, 2005:41–3. (In Russ.)].
4. Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г., Малихова О.А., Цыганкова А.В. Способ лечения несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза. Клиническое наблюдение. *Сибирский онкологический журнал.* 2019;18(4):102–5. [Davydov M.M., Abdullaev A.G., Malikhova O.A., Tsigankova A.V. New treatment option for esophagogastric anastomotic leak: A case report. *Siberian Journal of Oncology.* 2019;18(4):102–5. (In Russ.)]. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-102-105
5. Клименков А.А., Губина Г.И., Неред С.Н., Итин А.Б., Кулаевская В.П., Баронин А.А. и др. Погружные пищеводно-кишечные анастомозы в хирургическом лечении рака желудка. *Вопросы онкологии.* 1998;44(5):576–9. [Klimenkov A.A., Gubina G.I., Nered S.N., Itin A.B., Kulaevskaia V.P., Baronin A.A., et al. Submersible esophageal-intestinal anastomoses in the surgical treatment of gastric cancer. *Problems in Oncology.* 1998;44(5):576–9. (In Russ.)].
6. Иванов А.И., Попов В.А., Бурмистров М.В. Эндоскопическое стентирование при несостоятельности пищеводных анастомозов (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2021;180(3):87–93. [Ivanov A.I., Popov V.A., Burmistrov M.V. Endoscopic stenting for esophageal anastomoses leakage (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2021;180(3):87–93. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-3-87-93
7. Dasari B.V., Neely D., Kennedy A., Spence G., Rice P., Mackle E., et al. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. *Ann Surg.* 2014;259(5):852–60. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000564
8. Haito-Chavez Y., Law J.K., Kratt T., Arezzo A., Vera M., Morino M., et al. International multicenter experience with an over-the-scope clipping device for endoscopic management of GI defects (with video). *Gastrointest Endosc.* 2014;80(4):610–22. DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.049

Сведения об авторах

Перегородиев Иван Николаевич — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: ivan.peregorodiev@gmail.ru; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1852-4972>

Задеренко Игорь Александрович — доктор медицинских наук, врач-онколог, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: igorakis@list.ru; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>

Information about the authors

Ivan N. Peregorodiev — Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Abdominal Oncology N 1, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin. Contact information: ivan.peregorodiev@gmail.ru; 115478, Moscow, Kashirskoye road, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1852-4972>

Igor A. Zaderenko — Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Senior Researcher at the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin. Contact information: igorakis@list.ru; 115478, Moscow, Kashirskoye road, 24. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>

Батыров Казбек Ахмедович* — врач-ординатор отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: batirov.kazbek@mail.ru;
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8502-1256>

Kazbek A. Batyrov* — Resident Physician at the Department of Abdominal Oncology N 1, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin.
Contact information: batirov.kazbek@mail.ru;
115478, Moscow, Kashirskoye road, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8502-1256>

Неред Сергей Николаевич — доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nered@mail.ru;
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Sergey N. Nered — Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist, Leading Researcher at the Department of Abdominal Oncology N 1, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin; Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitskiy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: nered@mail.ru;
115478, Moscow, Kashirskoye road, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Поступила: 30.03.2024 Принята: 07.06.2024 Опубликовано: 30.06.2024
Submitted: 30.03.2024 Accepted: 07.07.2024 Published: 30.06.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1079-2900>
UDC 616.33-089.168.1-089.87-06:616.329-007.253-089



Surgical Treatment of Esophagoenteroanastomosis Leakage after Total Gastrectomy

Ivan N. Peregorodiev¹, Igor A. Zaderenko¹, Kazbek A. Batyrov^{1*}, Sergey N. Nered^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Aim: to present the difficulties of the choice of surgical tactics in case of esophagoenteroanastomosis suture failure after gastrectomy.

Key points. In patient K., 55 years old, after a planned surgical intervention involving gastrectomy for stomach cancer, leakage of the esophagoenteroanastomosis sutures was noted. An attempt to re-form the esophageal-intestinal anastomosis did not lead to success, despite the early stages of relaparotomy, therefore, in order to relieve purulent complications, it was decided to take the path of “disconnecting” the esophagus, for which the cervical esophagus was transected and brought out in the form of two stomas, and the distal end of the esophagus was sutured tightly. Adequate drainage of the esophageal stump area and disconnection of the esophagus at the cervical level made it possible to avoid purulent complications in the abdominal cavity. The reconstructive stage was performed after 6 months in the amount of a colonic insert between the distal esophagus and the jejunum and plastic surgery of the esophagus using a skin insert in the neck.

Conclusion. The chosen treatment tactics was determined by the impossibility of conservative treatment of the suture failure of the esophageal-intestinal anastomosis due to ischemic disorders and necrosis of the small intestine anastomosed with the esophagus. Disconnection of the esophagus after repeated suture failure of the esophageal-intestinal anastomosis seemed to be the only chance to stop the flow of esophageal contents into the abdominal cavity and thereby eliminate the source of purulent complications. The esophagoplasty option used turned out to be the safest and allowed to save the patient's life.

Keywords: gastric cancer, gastrectomy, esophagoenteroanastomosis leakage

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

For citation: Peregorodiev I.N., Zaderenko I.A., Batyrov K.A., Nered S.N. Surgical Treatment of Esophagoenteroanastomosis Leakage after Total Gastrectomy. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1079-2900>

Хирургическое лечение несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии

И.Н. Перегородиев¹, И.А. Задеренко¹, К.А. Батыров^{1*}, С.Н. Неред^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Цель: представить сложности выбора хирургической тактики при несостоятельности швов эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии.

Основные положения. У пациента К., 55 лет, после планового оперативного вмешательства в объеме гастрэктомии по поводу рака желудка отмечена несостоятельность швов эзофагоэнтероанастомоза. Попытка повторного формирования пищеводно-кишечного анастомоза не привела к успеху, несмотря на ранние сроки релапаротомии, поэтому для купирования гнойных осложнений было принято решение пойти по пути «отключения» пищевода, для чего шейный отдел пищевода был пересечен и выведен в виде двух стом, а дистальный конец пищевода ушит наглухо. Адекватное дренирование зоны культи пищевода и отключение пищевода на шейном уровне позволили избежать гнойных осложнений в брюшной полости. Реконструктивный этап был выполнен через 6 месяцев в объеме толстокишечной вставки между дистальным отделом пищевода и тощей кишкой и пластики пищевода с использованием кожной вставки на шее.

Заключение. Выбранная тактика лечения была обусловлена невозможностью консервативного лечения несостоятельности швов пищеводно-кишечного анастомоза из-за ишемических нарушений и некроза анастомозированной с пищеводом тонкой кишки. Отключение пищевода после повторной несостоятельности швов пищеводно-кишечного анастомоза представлялось единственным шансом для прекращения поступления содержимого пищевода в брюшную полость и тем самым устранения источника гнойных осложнений. Примененный вариант эзофагопластики оказался самым безопасным и позволил сохранить жизнь пациента.

Ключевые слова: рак желудка, гастрэктомия, несостоятельность эзофагоэнтероанастомоза

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Перегородиев И.Н., Задеренко И.А., Батыров К.А., Неред С.Н. Хирургическое лечение несостоятельности эзофагоэнтероанастомоза после гастрэктомии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1079-2900>

Introduction

Gastric cancer is one of the most common malignancies in the world. According to GLOBOCAN, more than a million new cases of stomach cancer were detected worldwide in 2020, and 768,693 deaths [1]. Surgery, either as a stand-alone treatment or as a part of combined therapy, is the main approach in the management of localized gastric cancer. However, surgical intervention is associated with risks of postoperative complications, one of which is the failure of the sutures of the esophageal-jejunal anastomosis. According to the literature, the incidence of anastomotic failure after gastrectomy varies from 4.5 to 9.63 % and directly depends on factors such as the experience of the surgeon, the technique of forming the anastomosis, surgical access and the level of intersection of the esophagus [2, 3]. Development and introduction of various methods of formation of esophago-jejunal anastomosis, allows to reduce the incidence of failures of esophageal anastomosis. Thus, the method of forming an anastomosis according to M.I. Davydov, developed at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin, reduced the incidence of postoperative complications to 0.49 % [4]. Another reliable method of formation of esophago-jejunal anastomosis is anastomosis according to G.V. Bondar (including as modified by specialists from National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin), in which the rate of suture failure is 1.34 % [2, 5].

Clinical observation

Patient K., 55 years old, according to a comprehensive examination in National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin has been diagnosed: cancer of the body and proximal part of the stomach cT2N1M0 (cyt-), MSS, HER2/neu – negative. Esophagogastroduodenoscopic findings: behind the cardiac rosette, the proximal border of the tumor infiltrate is determined, which extends to the level of the lower third of the body of the stomach. Findings of endoscopic ultrasound examination: hypoechoic formation emanating from the mucous membrane and spreading to the muscular layer of the stomach wall; metastatic lymph nodes are

determined paragastrically (uT2N1). Histological examination of the biopsy material showed adenocarcinoma with a signet ring cell component, diffuse type according to Lauren. Computed tomography data of the abdominal organs with intravenous contrast: two metastatic lymph nodes are identified along the lesser curvature of the stomach. A diagnostic laparoscopy was performed – no signs of advanced gastric cancer. As part of the perioperative treatment, 4 courses of chemotherapy were conducted according to the mFOL-FIRINOX regimen. Control examination showed no significant dynamics of the tumor process.

In December 2022, a gastrectomy with D2 lymphadenectomy was performed. Esophagoenteroanastomosis was formed using G.V. Bondar's procedure. On day 4 after surgery, intestinal contents entered the abdominal drainage. No peritoneal symptoms were noted. X-ray with a water-soluble contrast agent showed signs of esophageal anastomosis failure (Fig. 1). Relaparotomy was performed. The intraoperative picture corresponded to ischemia of the terminal portion of the small intestine anastomosed with the esophagus with necrosis and perforation of its stump (Fig. 2). Taking into account the absence of pronounced signs of peritonitis, a decision was made to perform extirpation of the anastomosis with resection of the intestine and the formation of neo-esophagoenteroanastomosis (according to the method of G.V. Bondar). On day 6 after the reoperation, an X-ray control of the esophagoenteroanastomosis was performed: no signs of leakage were detected (Fig. 3). Enteral nutrition was started. However, on day 10 after surgery, against the background of clinical well-being, the flow of intestinal contents through the drainage installed in the abdominal cavity was noted. Abdominal CT scan data with oral contrast: limited accumulation of fluid in the area of esophagoenteroanastomosis (Fig. 4). Endoscopic examination showed a 0.9–1.0 cm defect in the left semicircle of the esophagoenteroanastomosis. The situation was discussed at the board of doctors. Considering the absence of clinical signs of peritonitis, the absence of hyperthermia and leukocytosis, a decision was made on conservative management of the patient with the possible prospect of stenting the area of esophagoenteroanastomosis failure. On day 11, during

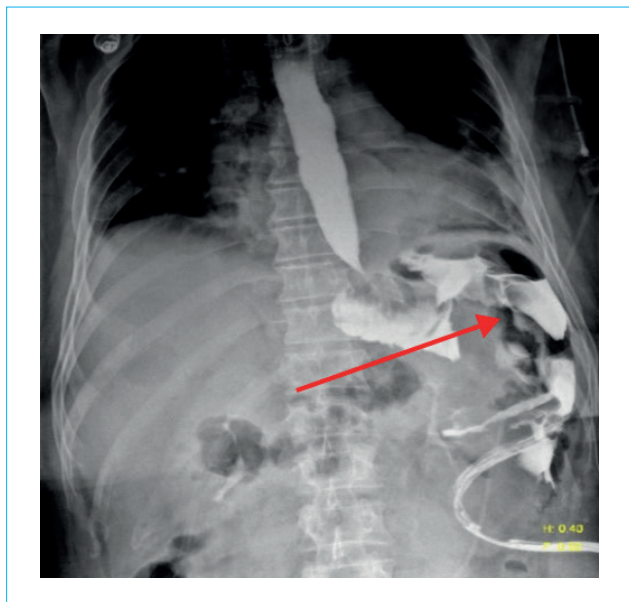


Figure 1. X-ray of esophagoenteroanastomosis with water-soluble contrast: signs of anastomotic failure (the red arrow indicates the entry of contrast into the abdominal drainage located in the area of the anastomosis)

Рисунок 1. Рентгенография эзофагоэнтероанастомоза с водорастворимым контрастом: признаки несостоятельности анастомоза (красной стрелкой указано попадание контраста в брюшной дренаж, находящийся в области анастомоза)

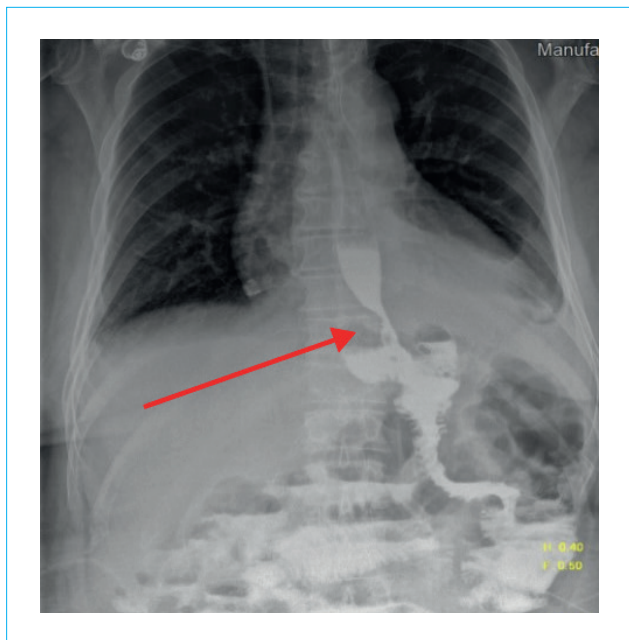


Figure 3. X-ray of esophagoenteroanastomosis with water-soluble contrast: no signs of leakage

Рисунок 3. Рентгенография эзофагоэнтероанастомоза с водорастворимым контрастом: без признаков несостоятельности

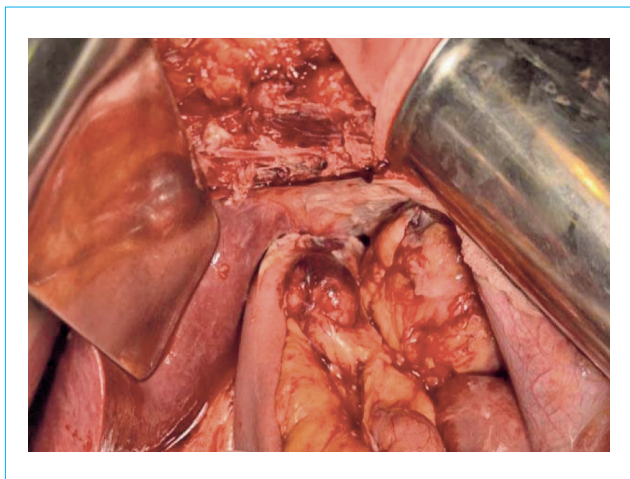


Figure 2. Laparotomy wound: intraoperative picture of ischemia of the small intestinal stump in the area of anastomosis with necrosis and perforation

Рисунок 2. Лапаротомная рана: интраоперационная картина ишемии культи тонкой кишки в области анастомоза с некрозом и перфорацией

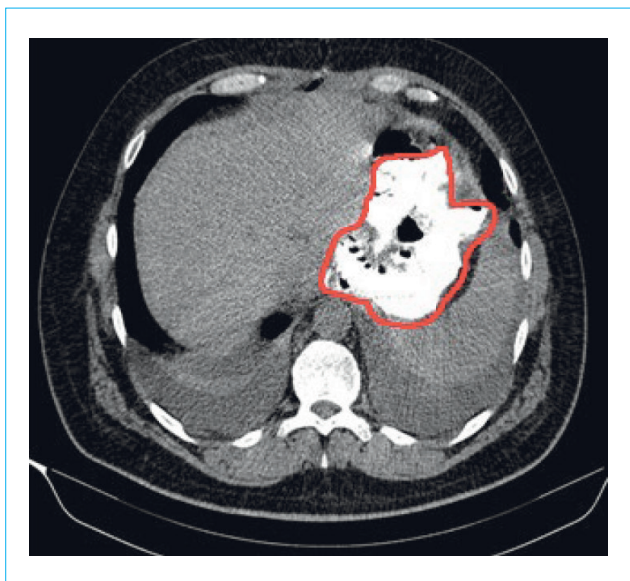


Figure 4. Computed tomography of the chest, abdomen and pelvis with oral contrast: limited fluid accumulation in the anastomotic area is visualized

Рисунок 4. Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с пероральным контрастированием: визуализируется ограниченное скопление жидкости в области анастомоза

a control study, an increase in the defect to 2.5 cm in diameter was noted; stenting of the anastomosis was impossible. A decision was made to perform an emergency surgical intervention — disconnection of the esophagoenteroanastomosis, suturing of the esophageal stump, formation of a nutritional jejunostomy, esophagostomy (Fig. 5). On day 7 after the second emergency operation, according

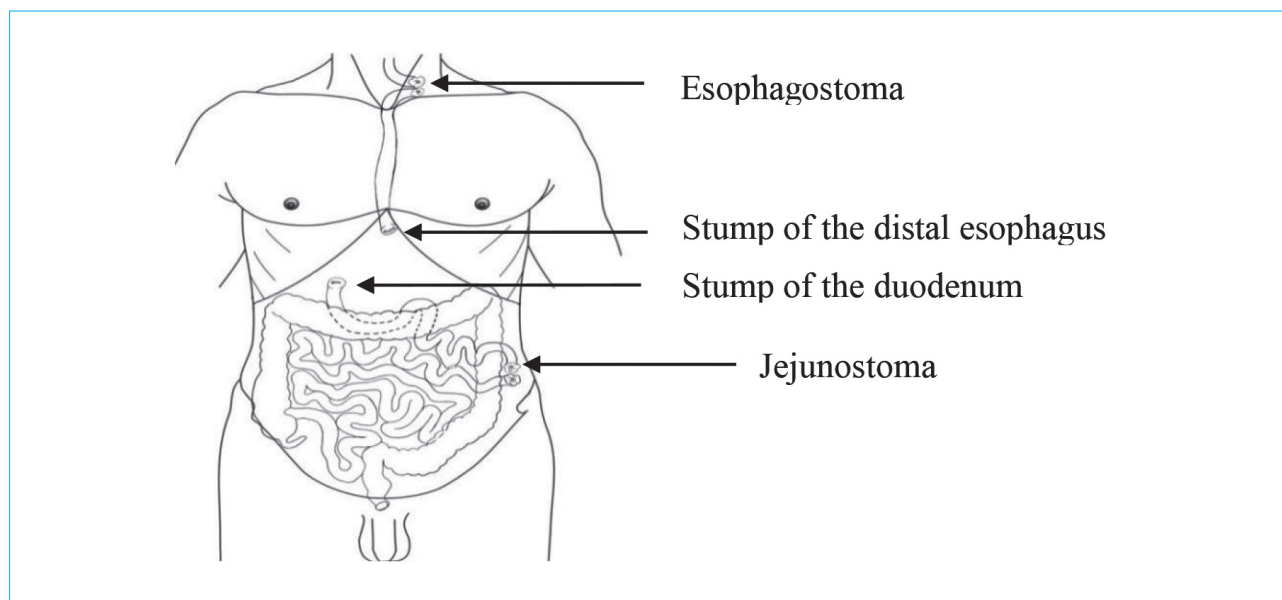


Figure 5. Schematic representation of the operation: separation of esophagoenteroanastomosis, suturing of the esophageal stump, formation of a nutritional jejunostomy, esophagostomy

Рисунок 5. Схематичное изображение операции: разобщение эзофагоэнтероанастомоза, ушивание культи пищевода, формирование питательной еюностомы, эзофагостомы

to radiography with oral contrast, failure of the esophageal stump was noted (Fig. 6). Considering the absence of clinical signs of peritonitis and adequate drainage of the abdominal cavity, a decision was made to continue conservative therapy.

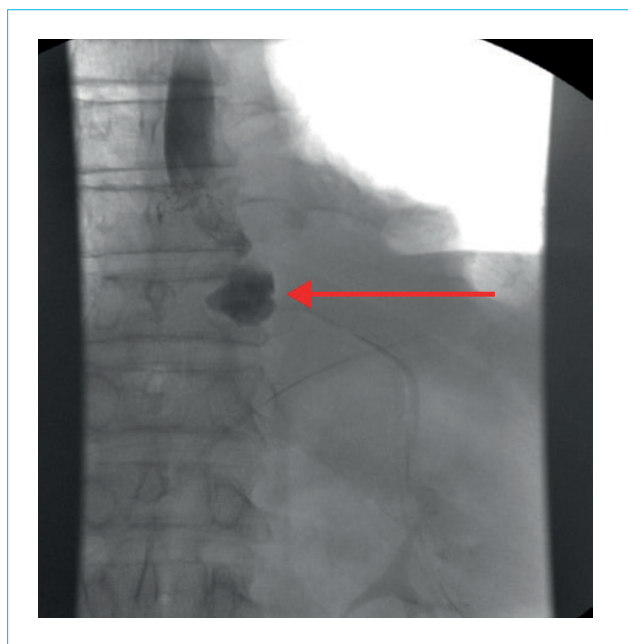


Figure 6. X-ray of the esophageal stump with oral contrast: failure of the esophageal stump

Рисунок 6. Рентгенография культи пищевода с пероральным контрастированием: несостоятельность культи пищевода

According to the histologic study of the postoperative material the diagnosis was made: cancer of the body and proximal part of the stomach cT2N1M0 (ypT0N0(0/19)M0 (cyt-), R0, TRG-1, Pn0, V0, L0), MSS, HER2/neu – negative. The patient was discharged in January 2023 with abdominal drainage.

The patient was able to fully establish care for the esophago- and jejunostomy and nutrition, which ultimately made it possible to approach the issue of performing reconstructive surgery.

In June 2023, the patient underwent a comprehensive examination to exclude the progression of stomach cancer, as well as to assess the technical feasibility of performing reconstructive surgery. The following procedures were performed: CT scan of the chest, abdominal and pelvic organs with intravenous contrast (with visualization of the vascular anatomy of the colon); esophagoscopy; contrast pharyngography. There were no signs of cancer progression.

CT angiography findings: the middle colic artery departs from the right wall of the superior mesenteric artery and is traced to the transverse colon, where in the projection of the splenic angle an anastomosis with small terminal branches of the left colic artery is visualized, the Riolan arc is present, the Moshkowitz artery is not.

Due to the complicated nature of the clinical course, at the stage of planned surgical treatment, in order to minimize the risk of developing postoperative complications, a decision was made to

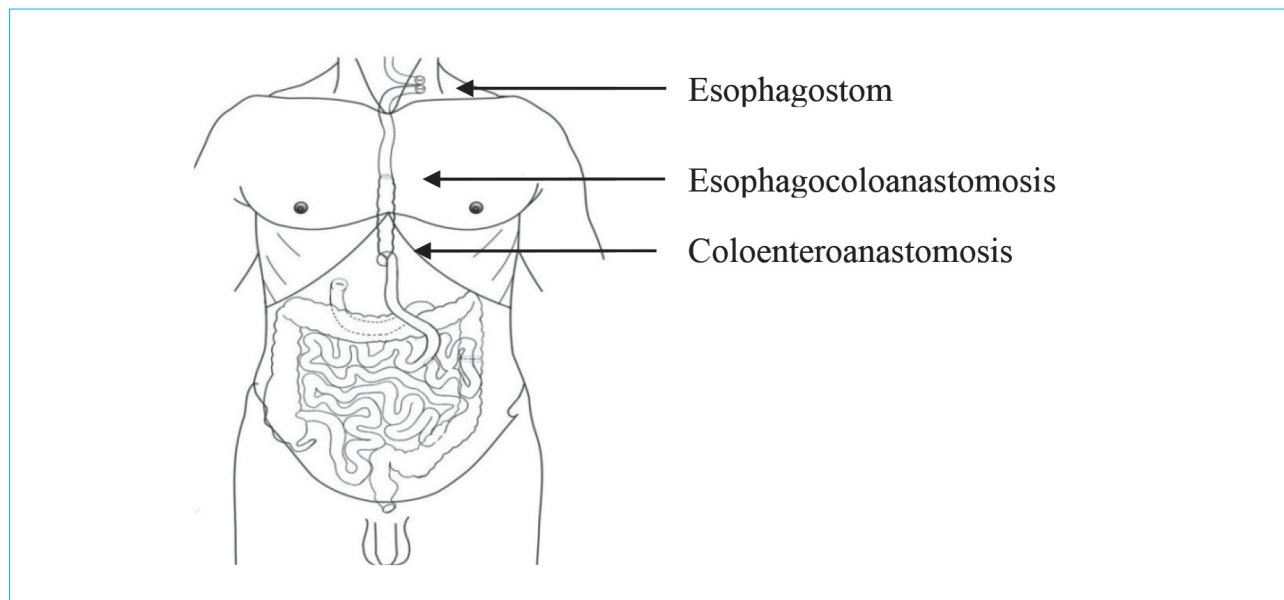


Figure 7. Schematic representation of the reconstructive phase: insertion of a colonic graft between the distal esophagus and the jejunum

Рисунок 7. Схематичное изображение реконструктивного этапа: вставка толстокишечного трансплантата между дистальным отделом пищевода и тощей кишкой

divide the reconstructive intervention into two stages: the first stage — reconstruction using a colonic insert between the terminal end of the esophagus and the jejunum, closure of the jejunostomy; the second stage — the closure of the esophagostomy and plastic surgery of the cervical esophagus.

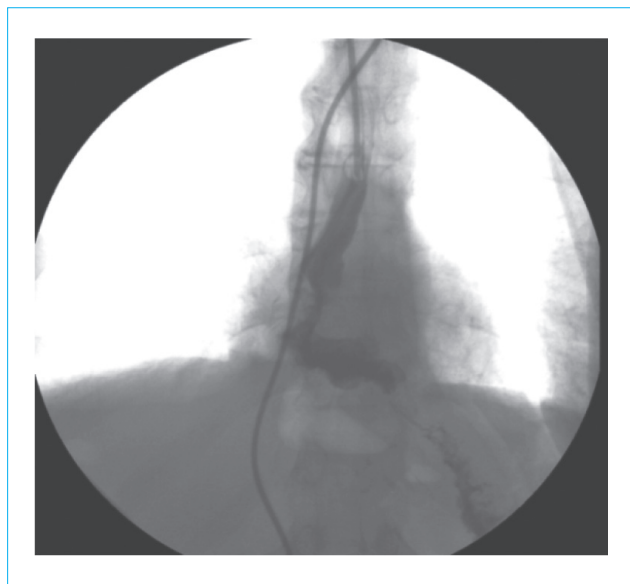


Figure 8. X-ray of esophagocoloanastomosis with water-soluble contrast: no signs of anastomotic leakage

Рисунок 8. Рентгенография эзофагоколоанастомоза с водорастворимым контрастом: нет признаков несостоятельности анастомоза

The abdominal-mediastinal stage of reconstruction was performed first: in the posteroinferior mediastinum at the level of the lower pulmonary veins, an esophagocoloanastomosis was formed according to the method of M.I. Davydov. The distal end of the colonic graft is anastomosed with the jejunum in an end-to-side fashion (Fig. 7). On day 8, an X-ray of the esophageal-colic anastomosis was performed: no signs of failure were noted (Fig. 8). Enteral nutrition was started through an esophagostomy.

After 15 days, the second stage was completed — restoration of the continuity and integrity of the cervical esophagus. The distal part of the esophagostomy, after mobilization, together with the medial head of sternocleidomastoid muscle, is sutured end-to-end with the mobilized proximal end of the esophagostomy. The medial head of sternocleidomastoid muscle is used as a coupling to strengthen the end-to-end anastomosis. The proximal part of the double-barreled esophagostomy is sutured using the standard pharyngostoma suturing technique. The skin defect of the neck is closed with a rotationally displaced skin-fat flap on a feeding pedicle. In the postoperative period, inflammation was noted in the area of suturing the proximal esophagostomy with the formation of an esophageal fistula tract. Planned conservative therapy was carried out, the wound in the neck area healed by secondary intention, but stenosis formed in the area where the proximal esophagostomy was sutured. Subsequently, two balloon

dilation procedures were performed with a positive effect.

During the follow-up examination in February 2024: the patient's general condition was satisfactory, full oral nutrition, and an increase in body weight of 10 kg. There were no signs of progression of the underlying disease.

Discussion

To date, suture failure of the esophageal-intestinal anastomosis remains a life-threatening complication in gastric cancer surgery. Various methods have been proposed to combat this formidable postoperative complication. If previously repeated surgery was considered the method of choice in the treatment of this category of patients, today, due to the accumulation of experience in the use of minimally invasive interventions, preference is given to such methods as re-drainage of the abdominal cavity, endoscopic stenting of esophagoenteroanastomosis, endoscopic clipping of the defect, endoscopic installation of VAC aspirators (vacuum assisted closure) [6–8]. One of the main factors determining the possibility of avoiding aggressive surgery is optimistic data on a reduction in mortality due to failure of esophagoenteroanastomosis sutures by up to 30 % when carrying out “conservative therapy”. Repeated surgery associated with re-anastomosis leads to an increase in mortality to 64.1 % [7].

Let's briefly look at each of the methods described above. Stenting the defect area, according to a number of foreign authors, allows for a cure in 77 % of cases [6]. However, despite such optimistic results, this method has limitations and complications: stent migration; excessive expansion of the stent, leading to an increase in the defect in the anastomotic area, etc. The transesophageal VAC aspiration method, proposed in the early 2000s, achieves a positive result in 90 % of cases, but requires a longer stay for the patient in the hospital and periodic replacement of the sponge [7]. Endoscopic clipping of the defect is also a fairly effective method for resolving esophagoenteroanastomosis suture failure. However, it is worth noting that this method has limitations in the presence of pronounced inflammatory changes in tissues. Clipping is performed using a clip application system (over-the-scope clip, OTSC); as literature data show, the successful use of this technique has been demonstrated in 73.3 % of cases [8]. The use of all of the above methods is impossible without adequate drainage of the area of anastomotic failure.

If it is impossible to use, for objective reasons, minimally invasive methods, the surgical method of treatment remains in the arsenal of specialists. The reasons may be of an organizational and

methodological nature (lack of necessary equipment, consumables, experience in using these types of interventions in the clinic), or be associated with the large size of the anastomosis defect, the diffuse nature of peritonitis, and the ineffectiveness of minimally invasive methods. In such cases, repeated surgical intervention is resorted to. Although the operation is associated with a high risk of developing postoperative complications, the surgeon can count on a positive outcome, especially if the complication is diagnosed early, and the clinic has experience in this type of intervention and an organizational structure that includes specialists of various diagnostic and treatment profiles. A separate aspect remains the choice of the scope of repeated surgical intervention: suturing the defect, re-forming the esophageal-intestinal anastomosis or additional drainage. Most specialists have a negative attitude towards suturing the defect or re-forming the esophageal-intestinal anastomosis due to their ineffectiveness, although the experience of treatment at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin points to individual successful treatment results if this approach is chosen in the early stages of the development of incompetence.

In the presented clinical case, an attempt to re-form the esophageal-intestinal anastomosis did not lead to success, despite the early stages of re-laparotomy, therefore, to relieve purulent complications, the esophagus was “disconnected”, for which the cervical esophagus was transected and brought out in the form of two stomas, and the distal end of the esophagus is sutured tightly. The subsequent failure of the sutures of the esophageal stump indicates the low effectiveness of this technique. It may have been sufficient to isolate the distal end of the esophagus with a purse-string suture around the drainage tube. Nevertheless, adequate drainage of the esophageal stump area and “disconnection” of the esophagus at the cervical level made it possible to avoid the development of purulent complications in the abdominal cavity.

It was possible to begin the reconstructive stage after a 6-month recovery period, during which the patient was fed through a jejunostomy. Two options for restoring the continuity of the digestive tract were considered: colonic total retrosternal esophagoplasty with the formation of esophagocoloanastomosis in the neck and coloenteroanastomosis in the abdominal cavity, and esophageal plastic surgery using a skin insert in the neck and a colonic insert between the distal esophagus and the jejunum. The first option was rejected because CT angiography data raised doubts that the architectonics of the colon vessels would be able to provide adequate blood supply to a long colonic graft. The second option was chosen as it is safer, despite

the high incidence of scar strictures at the level of the skin insert on the neck. The chosen treatment tactics were determined by the impossibility of conservative treatment of suture failure of the esophageal-intestinal anastomosis due to the high probability of ischemic disorders and necrosis of the small intestine anastomosed with the esophagus. "Disconnection" of the esophagus after repeated failure of the sutures of the esophageal-intestinal anastomosis seemed to be the only chance to stop the flow of esophageal contents into the abdominal

cavity and thereby eliminate the source of purulent complications. There is no description in the literature of similar approaches to the treatment of suture failure of the esophageal-intestinal anastomosis in case of ineffectiveness of other methods. The applied version of esophagoplasty may still require periodic use of endoscopic recanalization of the cervical esophagus, but it turned out to be the safest and allowed to save the patient's life. Our experience may be useful for specialists in the field of abdominal and thoracic surgery.

Литература / References

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
2. Давыдов М.И., Тер-Аванесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка. *Современная онкология.* 2000;2(1):4–10. [Davydov M.I., Ter-Avanesov M.D. Modern strategy for surgical treatment of gastric cancer. *Journal of Modern Oncology.* 2000;2(1):4–10 (In Russ.).]
3. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Полоцкий Б.Е. Современная хирургия рака желудка: от D2 к D3. *Материалы IX Российского онкологического конгресса.* М., 2005:41–3. [Davydov M.I., Turkin I.N., Polotsky B.E. Modern surgery of gastric cancer: from D2 to D3. *Proceedings of IX Russian Oncological Congress.* Moscow, 2005:41–3. (In Russ.).]
4. Давыдов М.М., Абдуллаев А.Г., Малихова О.А., Цыганкова А.В. Способ лечения несостоятельности пищевода-желудочного анастомоза. Клиническое наблюдение. *Сибирский онкологический журнал.* 2019;18(4):102–5. [Davydov M.M., Abdullaev A.G., Malikhova O.A., Tsigankova A.V. New treatment option for esophagogastric anastomotic leak: A case report. *Siberian Journal of Oncology.* 2019;18(4):102–5. (In Russ.).] DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-102-105
5. Клименков А.А., Губина Г.И., Неред С.Н., Итин А.Б., Кулаевская В.П., Баронин А.А. и др. Погружные пищеводно-кишечные анастомозы в хирургическом лечении рака желудка. *Вопросы онкологии.* 1998;44(5):576–9. [Klimenkov A.A., Gubina G.I., Nered S.N., Itin A.B., Kulaevskaia V.P., Baronin A.A., et al. Submersible esophageal-intestinal anastomoses in the surgical treatment of gastric cancer. *Problems in Oncology.* 1998;44(5):576–9. (In Russ.).]
6. Иванов А.И., Попов В.А., Бурмистров М.В. Эндоскопическое стентирование при несостоятельности пищеводных анастомозов (обзор литературы). *Вестник хирургии имени И.И. Грекова.* 2021;180(3):87–93. [Ivanov A.I., Popov V.A., Burmistrov M.V. Endoscopic stenting for esophageal anastomoses leakage (review of literature). *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2021;180(3):87–93. (In Russ.).] DOI: 10.24884/0042-4625-2021-180-3-87-93
7. Dasari B.V., Neely D., Kennedy A., Spence G., Rice P., Mackle E., et al. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. *Ann Surg.* 2014;259(5):852–60. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000564
8. Haito-Chavez Y., Law J.K., Kratt T., Arezzo A., Verara M., Morino M., et al. International multicenter experience with an over-the-scope clipping device for endoscopic management of GI defects (with video). *Gastrointest Endosc.* 2014;80(4):610–22. DOI: 10.1016/j.gie.2014.03.049

Information about the authors

Ivan N. Peregorodiev — Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Department of Abdominal Oncology N 1, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin.

Contact information: ivan.peregorodiev@gmail.ru; 115478, Moscow, Kashirskoye road, 24.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1852-4972>

Igor A. Zaderenko — Dr. Sci. (Med.), Oncologist, Senior Researcher at the Department of Head and Neck Tumors, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin.

Contact information: igorakis@list.ru; 115478, Moscow, Kashirskoye road, 24.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>

Сведения об авторах

Перегородиев Иван Николаевич — кандидат медицинских наук, врач-онколог отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: ivan.peregorodiev@gmail.ru; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1852-4972>

Задеренко Игорь Александрович — доктор медицинских наук, врач-онколог, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: igorakis@list.ru;

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0183-4827>

Kazbek A. Batyrov* – Resident Physician at the Department of Abdominal Oncology N 1, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin.
Contact information: batirov.kazbek@mail.ru;
115478, Moscow, Kashirskoye road, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8502-1256>

Sergey N. Nered – Dr. Sci. (Med.), Professor, Oncologist, Leading Researcher at the Department of Abdominal Oncology N 1, National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin; Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Academician A.I. Savitskiy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: nered@mail.ru;
115478, Moscow, Kashirskoye road, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Батыров Казбек Ахмедович* – врач-ординатор отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: batirov.kazbek@mail.ru;
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8502-1256>

Неред Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии № 1, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины им. академика А.И. Савицкого, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: nered@mail.ru;
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5403-2396>

Submitted: 30.03.2024 Accepted: 07.07.2024 Published: 30.06.2024
Поступила: 30.03.2024 Принята: 07.06.2024 Опубликовано: 30.06.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1032-2784>
УДК 616.155.294-02:616.36-004-06



Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов)

М.В. Маевская^{1,§}, М.Ю. Надинская^{1,§,*}, Е.Н. Бессонова^{2,3}, Н.И. Гейвандова^{4,5}, М.С. Жаркова¹, Е.А. Киценко⁶, Н.В. Корочанская^{7,8}, И.А. Куркина¹, А.Л. Меликян⁹, В.Г. Морозов¹⁰, Ю.В. Хоронько¹¹, Т.А. Деева¹, 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 «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

³ ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация

⁹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. В результате портальной гипертензии (секвестрация тромбоцитов в увеличенной селезенке) и печеночной недостаточности (снижение синтеза тромбопоэтина в печени) при циррозе печени развивается тромбоцитопения, которая ассоциирована с риском перипроцедурных/периоперационных геморрагических осложнений. На сегодняшний день остаются вопросы по стратификации риска геморрагических осложнений, роли прогностического значения тромбоцитопении, а также необходимости и методам медикаментозной коррекции тромбоцитопении.

Материалы и методы. Российское общество по изучению печени объединило экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии, гематологии, трансфузиологии для вынесения аргументированных рекомендаций и положений по проблеме «Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами».

Результаты. Формулировка актуальных клинических вопросов осуществлялась по принципу PICO (patient or population; intervention; comparison; outcome). Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу, сформулировали пять вопросов и дали на них аргументированные ответы, оформленные как «рекомендации и положения для клинической практики» с комментариями на основе принципов 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: стратификация риска геморрагических осложнений, прогностическое значение тромбоцитопении, необходимость и методы медикаментозной коррекции тромбоцитопении, снижение риска геморрагических осложнений.

Выводы. Результаты работы экспертов имеют прямое отношение к качественному ведению пациентов с циррозом печени и тромбоцитопенией перед плановыми инвазивными процедурами / хирургическими вмешательствами; сформулированные экспертами рекомендации и положения могут использоваться в клинической практике.

[§] М.В. Маевская и М.Ю. Надинская в равной степени внесли вклад в эту работу и должны считаться первыми соавторами.

Ключевые слова: PICO, тромбоцитопения, гемостаз, геморрагические осложнения, тромбоз, коррекция тромбоцитопении, агонисты рецептора тромбопоэтина, аТПО-р, элтромбопаг, лусутромбопаг, аватромбопаг, ромиплостим

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маевская М.В., Надинская М.Ю., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Хоронько Ю.В., Деева Т.А., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1032-2784>

Correction of Thrombocytopenia before Elective Surgery / Invasive Procedures in Patients with Liver Cirrhosis (Experts' Agreement)

Marina V. Maevskaya^{1,§}, Maria Yu. Nadinskaia^{1,§,*}, Elena N. Bessonova^{2,3}, Natalia I. Geyvandova^{4,5}, Maria S. Zharkova¹, Evgeniy A. Kitsenko⁶, Natalia V. Korochanskaya^{7,8}, Irina A. Kurkina¹, Anait L. Melikyan⁹, Viacheslav G. Morozov¹⁰, Yury V. Khoronko¹¹, Tatiana A. Deeva¹, Kseniya A. Gulyaeva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

⁵ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

⁶ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

⁷ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁸ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

⁹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Medical Company "Hepatologist", Samara, Russian Federation

¹¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Introduction. As a result of portal hypertension (sequestration of platelets in an enlarged spleen) and liver failure (decreased production of thrombopoietin in the liver) in liver cirrhosis, thrombocytopenia develops, which is associated with the risk of periprocedural/perioperative bleeding complications. There are still unresolved questions regarding risk stratification of bleeding complications, the prognostic role of thrombocytopenia, as well as the need for treatment of thrombocytopenia and its methods.

Materials and methods. The Russian Scientific Liver Society selected a panel of experts in the field of therapeutic and surgical hepatology, hematology, transfusion medicine to make reasoned statements and recommendations on the issue of treatment of thrombocytopenia before elective surgery / invasive procedures in patients with liver cirrhosis.

Results. Relevant clinical issues were determined based on the PICO principle (patient or population, intervention, comparison, outcome). The Delphi panel made five questions and gave reasoned answers, framed as 'clinical practice recommendations and statements' with evidence-based comments. The questions and statements were based on the results of search and critical analysis of medical literature using keywords in English- and Russian-language databases. The formulated questions could be combined into four categories: bleeding risk stratification, the prognostic value of thrombocytopenia, the necessity and methods of thrombocytopenia drug correction, and bleeding risk reduction.

Conclusions. The results of experts' work are directly related to high-quality management of patients with liver cirrhosis and thrombocytopenia, who have scheduled invasive procedures/surgery. Thus, this recommendations and statements can be used in clinical practice.

Keywords: PICO, thrombocytopenia, hemostasis, bleeding complications, thrombosis, thrombocytopenia correction, thrombopoietin receptor agonists, TPO-RAs, eltrombopag, lusutrombopag, avatrombopag, romiplostim

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

For citation: Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Melikyan A.L., Morozov V.G., Khoronko Yu.V., Deeva T.A., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T. Correction of Thrombocytopenia before Elective Surgery / Invasive Procedures in Patients with Liver Cirrhosis (Experts' Agreement). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1032-2784>

§ Marina V. Maevskaya and Maria Yu. Nadinskaia contributed equally to this work and should be considered first co-authors.

Введение

Цирроз печени (ЦП) — финальная стадия хронических диффузных заболеваний печени, характеризуется развитием тяжелых осложнений и потенциально несет в себе большую финансовую нагрузку на государство. В основе осложнений ЦП лежит портальная гипертензия, к которой со временем присоединяется печеночная недостаточность [1–3].

Одним из клинических проявлений портальной гипертензии являются спленомегалия и гиперспленизм — снижение концентрации форменных элементов крови, в частности тромбоцитов, за счет их секвестрации и повышенного разрушения в селезенке [4, 5]. Другим патогенетическим фактором тромбоцитопении у пациентов с ЦП является уменьшение выработки тромбопоэтина (ТПО) при снижении синтетической функции печени [6–8]. Вклад в развитие тромбоцитопении за счет прямого миелосупрессивного эффекта могут внести этиологические факторы заболевания печени, например вирусы гепатитов [9, 10], алкоголь [11], перегрузка железом [12], а также прием некоторых лекарственных препаратов [13, 14] или наличие самостоятельного гематологического заболевания [15].

Тромбоциты образуются в костном мозге из мегакариоцитов. Из каждого мегакариоцита при его фрагментации появляются тысячи тромбоцитов, которые играют ключевую роль в первичном гемостазе [16–18].

Основной регулятор продукции тромбоцитов в костном мозге, ТПО, синтезируется преимущественно в печени, в небольших количествах — в почках и костном мозге [19–23]. ТПО стимулирует дифференцировку мегакариоцитов из клеток-предшественниц, пролиферацию мегакариоцитов и действует синергически с другими гемопоэтическими цитокинами, такими как интерлейкин-3 (interleukin-3, IL-3), интерлейкин-11 (IL-11) и фактор стволовых клеток (stem cell factor, SCF) [24–26]. В экспериментальных исследованиях показано, что в отсутствие ТПО или его рецептора (с-MPL) костный мозг продолжает продукцию тромбоцитов, что указывает на роль других регуляторов в процессе тромбоцитогенеза [27, 28].

Под тромбоцитопенией понимают снижение концентрации тромбоцитов в периферической крови $< 150 \times 10^9/\text{л}$. Частота тромбоцитопении при ЦП составляет 56–86 % [2, 29–31]. В зависимости от степени выраженности выделяют: легкую (от 100 до $150 \times 10^9/\text{л}$), умеренную (от 50 до $100 \times 10^9/\text{л}$) и тяжелую тромбоцитопению ($< 50 \times 10^9/\text{л}$)¹ [32–34]. Частота тяжелой тромбоцитопении, по данным разных исследований, варьирует от 1 до 14 % [30, 31, 34, 35], увеличиваясь при декомпенсации ЦП [31, 36–38].

Из-за крайне низкого риска развития спонтанных кровотечений, тромбоцитопения при ЦП, как правило, не требует коррекции, пока концентрация тромбоцитов не снизится менее $20 \times 10^9/\text{л}$. Вопрос коррекции тромбоцитопении встает, когда пациент с ЦП нуждается в инвазивной процедуре / оперативном вмешательстве. В этих условиях необходимо оценить риск перипроцедурных/периоперационных геморрагических осложнений и, при необходимости, провести коррекцию уровня тромбоцитов, а также других факторов гемостаза. Пациенты с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией нередко получают отказ в выполнении плановых инвазивных процедур / оперативных вмешательств из-за отсутствия единых рекомендаций по данному вопросу.

В представленном документе рассматриваются прогностическое значение тромбоцитопении в оценке риска кровотечений у пациентов с ЦП при выполнении им плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств, показания и критерии эффективности различных способов коррекции тромбоцитопении в этих условиях.

Материалы и методы

Для актуализации практических вопросов по теме «коррекция тромбоцитопении у пациентов с ЦП при подготовке к плановым инвазивным процедурам / хирургическим вмешательствам» и разработки положений в помощь практикующему врачу Российским обществом по изучению печени (РОПИП) был создан экспертный совет, в состав которого вошли ведущие специалисты РФ в области терапевтической и хирургической гепатологии, гематологии, трансфузиологии. В состав экспертной группы вошли семь специалистов гастроэнтерологов/гепатологов терапевтического профиля (М.В. Маевская, М.Ю. Надинская, Е.Н. Бессонова, Н.И. Гейвандова, М.С. Жаркова, Н.В. Корочанская, В.Г. Морозов); два хирурга, специализирующихся в области портальной гипертензии (Е.А. Киценко, Ю.В. Хоронько); один ведущий гематолог (А.Л. Меликян); один ведущий трансфузиолог (И.А. Куркина). Еще два сертифицированных специалиста-гастроэнтеролога работали с литературой и текстом (Т.А. Деева, К.А. Гуляева). Научное руководство проектом осуществлялось главным внештатным специалистом-гастроэнтерологом МЗ РФ, президентом РОПИП, академиком В.Т. Ивашкиным.

До начала работы над соглашением несколько экспертов встречались в очном формате для обсуждения актуальности тромбоцитопении при циррозе в клинической практике РФ, обобщили свое мнение в форме публикации [39] и высказали необходимость создания соглашения по коррекции тромбоцитопении у пациентов с ЦП перед

¹ Клинические рекомендации: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Одобрено Научно-практическим Советом МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (дата обращения: 27.10.2023).

плановыми инвазивными процедурами / хирургическими вмешательствами.

В работе над настоящим соглашением перед экспертами стояло несколько задач. В части, одна из них заключалась в стратификации риска перипроцедурных (возникающих во время/после инвазивной процедуры) и периоперационных (возникающих во время/после операции) геморрагических осложнений у пациентов с ЦП на основании данных литературы и собственного опыта. Другая заключалась в выборе пороговой концентрации тромбоцитов для выполнения инвазивных процедур / хирургических вмешательств в зависимости от риска геморрагических осложнений.

Клинические проблемы формулировались в виде вопросов с использованием методики PICO: актуализировалась проблема пациента или популяции (Patient or Population), выбиралось вмешательство или метод (Intervention), проводилось его сравнение, если это было возможным (Comparison), и обсуждался результат (Outcome) [40].

После того как вопросы были сформулированы, они обсуждались экспертами в онлайн-формате, часть вопросов была модифицирована. Ответы на вопросы были подготовлены в виде положений и обоснованы. Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу. Для одобрения сформулированных положений для практикующих врачей экспертами применялись следующие правила: если положение было одобрено менее чем 50 % экспертов, то оно было пересмотрено и повторно представлено для обсуждения и голосования по дельфийскому методу; если положение было одобрено 50–75 % экспертов, то оно было доработано и принято без повторного голосования; если положение было одобрено 75–90 % экспертов, то оно принималось с учетом комментариев; если положение было одобрено более 95 % экспертов, то оно принималось без поправок [41].

За период работы у экспертов было 4 онлайн-встречи, 3 раунда голосования, а также переписка и другие формы удаленной коммуникации (индивидуальные и групповые телефонные звонки). В результате эксперты пришли к соглашению, то есть все положения были обсуждены, скорректированы и единогласно одобрены.

Для обоснования положений эксперты проводили расширенный литературный поиск на английском языке по следующим ключевым словам: «Procedural Bleeding» OR «Perioperative Bleeding» OR «Surgical risk» OR «Surgical procedures» OR «Haemostasis» OR «Hemostasis» OR «Correction of Haemostatic alterations» OR «Correction of Hemostatic alterations» OR «Invasive procedures» OR «Thrombocytopenia» OR «Correction of thrombocytopenia» OR «Correction of platelet count» OR «Thrombopoietin» AND «Liver Cirrhosis (LC)» с включением всех видов исследований.

Расширенный литературный поиск по каталогу с включением всех видов публикаций осуществлялся на русском языке по базам данных RusMed и eLibrary по следующим ключевым словам: «Процедурное кровотечение» ИЛИ «Периоперационное кровотечение» ИЛИ «Хирургический риск» ИЛИ «Хирургические процедуры» ИЛИ «Гемостаз» ИЛИ «Коррекция гемостатических нарушений» ИЛИ «Инвазивные процедуры» ИЛИ «Тромбоцитопения» ИЛИ «Коррекция тромбоцитопении» ИЛИ «Тромбопоэтин» И «Цирроз печени».

Поиск клинических рекомендаций (КР) по ключевым словам проводился на электронном ресурсе «Рубрикатор КР МЗ РФ»: обнаружено два документа: «Цирроз и фиброз печени», ID 715¹ и «Иммунная тромбоцитопения», ID 699².

Экспертами единогласно было принято решение об использовании в отдельных клинических ситуациях пороговых значений концентрации тромбоцитов для пациентов с ЦП, которые разработаны для пациентов с иммунной тромбоцитопенией при проведении им плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств² [42].

Уровень доказательности оценивался по критериям Оксфордского центра доказательной медицины³ и правилам, разработанным для одобрения клинических рекомендаций МЗ РФ (табл. 1 и 2)⁴.

Вопросы диагностики и коррекции плазменного гемостаза в данном соглашении специалистов не освещаются, с ними можно ознакомиться в соответствующих публикациях [43–45] и федеральных и локальных нормативных документах^{5,6}.

¹ Клинические рекомендации: цирроз и фиброз печени. 2021. Одобрено Научно-практическим советом МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/715_1 (дата обращения: 27.10.2023).

² Клинические рекомендации: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) у взрослых. 2021. Одобрено Научно-практическим советом МЗ РФ. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (дата обращения: 27.10.2023).

³ Group CLoEW. The Oxford 2011 Levels Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocbm-levels-of-evidence> (дата обращения: 27.10.2023).

⁴ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 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 № 54588) с изменениями в приложениях № 1, 2 и 3 от 23 июня 2020 г. № 617-н. URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001201905080038?index=13> (дата обращения: 27.10.2023).

⁵ Методические рекомендации: периоперационная инфузионная терапия у взрослых. 2021. Утверждены президиумом Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». URL: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/Files/recommend/MP132.PDF> (дата обращения: 27.10.2023).

⁶ Методические рекомендации: периоперационное ведение взрослых пациентов с сопутствующими заболеваниями печени. 2021. Утверждены президиумом Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». URL: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/Files/recommend/%D0%9C%D0%A0136.pdf> (дата обращения: 27.10.2023).

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.

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
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Примечание: УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Вопросы и положения, рекомендации

Как стратифицируется риск геморрагических осложнений при выполнении плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств у пациентов с ЦП?

Положение. Плановые инвазивные процедуры / хирургические вмешательства у пациентов с ЦП классифицируются как процедуры с низким ($\leq 1,5\%$) и высоким ($> 1,5\%$) риском геморрагических осложнений.
(УДД – 3, 100 % согласие)

При выполнении инвазивных процедур / хирургических вмешательств у любой категории пациентов риск кровотечения оценивается в зависимости от характера процедуры, техники выполнения, опыта оператора, числа процедур, наличия врожденной патологии системы гемостаза, влияния системных факторов (анемия, инфекции, заболевания почек, злокачественные опухоли), приема лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза, а также возможности остановки активного кровотечения в случае его возникновения [44, 46–49].

У пациентов с ЦП на риск кровотечения существенное влияние оказывают дополнительные факторы, обусловленные заболеванием печени: в частности, нарушение синтетической функции печени, приводящее к снижению продукции прокоагулянтов и антикоагулянтов; тромбоцитопения; портальная гипертензия; декомпенсация заболевания и развитие острой печеночной недостаточности на фоне хронической (acute-on-chronic liver failure, ACLF) [45, 48, 50–53].

Несмотря на то что у каждого пациента с ЦП вклад связанных и не связанных с заболеванием печени факторов в риск развития перипроцедурного кровотечения индивидуален, международные руководства и экспертные заключения классифицируют этот риск, как и у пациентов без ЦП, на низкий и высокий [45–48, 54].

К процедурам с низким уровнем риска относят те, при которых ожидается, что сильное кровотечение произойдет в $\leq 1,5\%$ случаев и/или если оно произойдет, его можно легко остановить. К процедурам высокого риска относят вмешательства с риском сильного кровотечения $> 1,5\%$ и/или если кровотечение возникает, оно может быть трудно контролируемым или приводить к катастрофическим последствиям, даже в небольших количествах (например, кровотечение в центральной нервной системе) [45–48, 55] (табл. 3 и 4).

Какое прогностическое значение имеет тромбоцитопения в оценке риска кровотечений у пациентов с ЦП при проведении плановых инвазивных процедур и оперативных вмешательств?

Положение. Тромбоцитопения может быть одним из факторов риска развития кровотечения при проведении плановых инвазивных процедур и оперативных вмешательств у пациентов с ЦП.
(УДД – 3, 100 % согласие)

К настоящему времени накоплен значительный опыт оценки риска кровотечений у пациентов с ЦП при выполнении инвазивных вмешательств и изучена его ассоциация с выраженностью тромбоцитопении.

В ряде исследований установлено, что концентрация тромбоцитов в крови у пациентов с ЦП не играет значимой роли в прогнозе риска кровотечений при выполнении наиболее частых в гепатологической практике инвазивных процедур, таких как лапароцентез [56–59], торакоцентез [60, 61], трансъюгулярное измерение градиента венозного давления в печени [62]; эндоскопическое лигирование варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) [63, 64]; выполнение трансъюгулярной, чрескожной или лапароскопической биопсии печени [61, 65–69].

В исследовании D.R. Kitchin et al. [70] показано, что если при выполнении чрескожной биопсии печени концентрация тромбоцитов в крови составляет $\geq 25 \times 10^9/\text{л}$, а уровень протромбина, оцененный по международному нормализованному отношению (МНО), ≤ 2 , риск геморрагических осложнений не увеличивается, а количество трансфузий свежзамороженной плазмы и концентрата тромбоцитов значительно уменьшается.

У пациентов с ЦП также не выявлено ассоциации между концентрацией тромбоцитов, уровнем протромбина и перипроцедурным кровотечением при выполнении других манипуляций: катетеризации центральных вен [61, 71], колоноскопии с полипэктомией, эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии с папиллосфинктеротомией [72, 73], простой экстракции зуба с возможностью эффективного локального гемостаза [74], множественных экстракций зубов (10 и более) в процессе подготовки к трансплантации печени [75].

Аналогичные данные получены в недавно опубликованном крупном мультицентровом международном проспективном исследовании PROC-BLeeD [76]. Концентрация тромбоцитов не влияла на риск геморрагических осложнений при выполнении 3006 наиболее распространенных эндоскопических, чрескожных, сосудистых и стоматологических вмешательств низкого и высокого риска кровотечений 1187 пациентам с ЦП, из которых 57,1 % относились к классу С по шкале Чайлда – Пью [76].

В других исследованиях, напротив, сообщается о повышенном риске перипроцедурного кровотечения у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией. Так, в одном из самых больших исследований – HALT-C [49], в котором выполнено 2740 чрескожных биопсий печени пациентам

с тяжелым фиброзом / компенсированным ЦП (≤ 7 баллов по шкале Чайлда — Пью), тромбоцитопения от 50 до $60 \times 10^9/\text{л}$ служила фактором риска перипроцедурного кровотечения (гемоперитонеум, субкапсулярная гематома, гемобилия, гемоторакс).

В двух других исследованиях концентрация тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ являлась фактором риска гемоперитонеума после выполнения радиочастотной абляции (РЧА) пациентам с ЦП и гепатоцеллюлярным раком (ГЦР) [77, 78] и кишечного кровотечения после полипэктомии из толстой кишки [72].

В исследовании N. Coscero et al. [79] тяжелая тромбоцитопения ($\leq 40 \times 10^9/\text{л}$) и МНО $> 2,5$ служили факторами риска кровотечения после хирургических вмешательств в полости рта. Еще в одном исследовании J.V. Medina et al. [80] интраоперационное кровотечение при экстракции зубов у пациентов с ЦП было ассоциировано с тромбоцитопенией ($p = 0,026$), однако пациенты с концентрацией тромбоцитов $> 16 \times 10^9/\text{л}$ и показателем МНО < 3 не нуждались в предварительном переливании компонентов крови, а местного гемостаза было достаточно для купирования геморрагических осложнений.

В исследовании S.A. McCluskey et al. [81] выявлены семь независимых предикторов массивных трансфузий во время выполнения трансплантации печени, среди них концентрация тромбоцитов $\leq 70 \times 10^9/\text{л}$.

В практике общей хирургии самой частой операцией является холецистэктомия. Риск развития желчнокаменной болезни при ЦП выше популяционного в 2–4 раза и увеличивается при декомпенсации цирроза [82–84]. В исследовании L. Perkins et al. [85] показано, что концентрация тромбоцитов $< 150 \times 10^9/\text{л}$ и показатель МНО $> 1,2$ ассоциированы с повышенным риском развития осложнений после холецистэктомии, таких как анемия и коагулопатия, а также необходимостью переливаний компонентов крови. Эти же осложнения чаще развивались у пациентов со значением > 8 баллов в модели оценки терминальной стадии заболеваний печени (model for end-stage liver disease, MELD) [85]. Аналогичные данные получены в исследовании G. Currò et al. [86]: периоперационные геморрагические осложнения при проведении лапароскопической холецистэктомии чаще наблюдались у пациентов с декомпенсированным ЦП — классом С по шкале Чайлда — Пью. Данные этих и других исследований [87–90] свидетельствуют о значимом влиянии степени декомпенсации ЦП на риск развития периоперационных геморрагических осложнений.

В недавно опубликованном нарративном обзоре, проведенном рабочей группой Итальянской ассоциации по изучению печени (The Italian Association for the Study of the Liver, AISF) и Итальянского общества по внутренним болезням (The Italian Society of Internal Medicine,

SIMI) [91] у пациентов с ЦП изучалась связь между тяжелой тромбоцитопенией и риском перипроцедурного кровотечения при выполнении плановых инвазивных процедур / оперативных вмешательств, таких как биопсия печени, лапароскопия, инвазивные эндоскопические процедуры, термическая абляция опухолей, хирургия печени. Авторы обзора пришли к выводу, что трудно определить целевое количество тромбоцитов, которое может быть надежным маркером риска перипроцедурного кровотечения [91].

Как определить истинную концентрацию тромбоцитов в крови у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией на автоматическом гематологическом анализаторе?

Рекомендация. Пациентам с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) по результатам исследования общего анализа крови на автоматическом гематологическом анализаторе для исключения ложной тромбоцитопении необходимо взять образец крови в пробирку с антикоагулянтом — цитратом натрия и повторно исследовать содержание тромбоцитов на автоматическом гематологическом анализаторе.

(УДД — 3, сильная рекомендация, 100 % согласие)

В клинической практике при использовании автоматического гематологического анализатора врач может столкнуться с ложной тромбоцитопенией или псевдотромбоцитопенией. Этот феномен возникает *in vitro*, когда в пробирке с кровью, стабилизированной калиевыми солями этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА), формируются тромбоцитарные агрегаты под действием ЭДТА-зависимых антитромбоцитарных антител [42, 92].

Добавление в пробирку с венозной кровью цитрата натрия позволяет избежать этого феномена и определить истинную концентрацию тромбоцитов на автоматическом гематологическом анализаторе, при этом другие показатели гемограммы не оцениваются.

Изучение функциональных свойств тромбоцитов, в частности их способности к агрегации или адгезии, у пациентов с ЦП в рутинной клинической практике проводить нецелесообразно: результаты этих тестов искажаются вследствие тромбоцитопении и не позволяют прогнозировать риск кровотечений и/или тромбозов. Следует отметить, что даже выраженная тромбоцитопения у пациентов с ЦП может сопровождаться изменением их свойств в сторону повышения протромботического потенциала за счет увеличения концентрации фактора Виллебранда и снижения ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin-1-like domains, member 13 — дезинтегрин и металлопротеиназа с тромбоспондин-1-подобными доменами, 13-й член семейства) [93, 94].

Как изменяются клинические исходы у пациентов с ЦП при коррекции тяжелой тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) перед проведением плановых инвазивных процедур / оперативных вмешательств?

Положение. Применение агонистов рецептора тромбопоэтина (аТПО-р) (в РФ зарегистрирован препарат аватромбопаг) у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) при подготовке к плановым инвазивным процедурам / оперативным вмешательствам приводит к увеличению концентрации тромбоцитов, уменьшению числа перипроцедурных/периоперационных кровотечений и потребности в переливаниях концентрата тромбоцитов по поводу этих осложнений при профиле безопасности, сопоставимом с плацебо. **(УДД – 1, 100 % согласие)**

На протяжении многих лет коррекция тромбоцитопении перед проведением инвазивных процедур / оперативных вмешательств была возможной только путем переливания концентрата тромбоцитов.

Современные рекомендации международных профессиональных организаций, основанные на анализе большого числа клинических исследований, свидетельствуют об отсутствии влияния переливания концентрата тромбоцитов перед проведением инвазивных процедур / оперативных вмешательств на риск перипроцедурного кровотечения [44, 48, 70, 76, 95]. Более того, в исследовании PROC-BLeeD получены данные, что превентивная коррекция тромбоцитопении трансфузиями концентрата тромбоцитов (чаще проводилась пациентам с тяжелой тромбоцитопенией) повышает риск перипроцедурного кровотечения у пациентов с ЦП при выполнении различных инвазивных процедур по сравнению с теми пациентами, кому трансфузия не проводилась (6,5 % vs. 2,2 %; $p = 0,024$) [76]. В этом же исследовании превентивное переливание плазмы оказывало аналогичный эффект: у пациентов с ЦП риск перипроцедурного кровотечения повышался (9,7 % vs. 2,1 %; $p < 0,001$) [76], аналогичные данные получены и в других работах [95–97].

Безусловно, переливание концентрата тромбоцитов остается мерой спасения у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией для ее коррекции в случае необходимости проведения экстренных процедур или при развитии периоперационных кровотечений [43]. Необходимо принимать во внимание, что перелитые тромбоциты имеют короткий срок жизни (3–4 дня), который при ЦП становится еще меньше за счет секвестрации перелитых тромбоцитов увеличенной селезенкой [8, 34, 43, 98, 99]. Сама процедура может осложняться тяжелыми посттрансфузионными реакциями, такими как острое повреждение легких [100–103], перегрузка объемом сосудистого русла [100–103], аллергические и анафилактические трансфузионные реакции [104, 105], острые гемолитические

трансфузионные реакции [104, 106], септический шок [104, 107, 108].

В настоящее время в качестве альтернативы для коррекции тяжелой ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопении перед проведением плановых инвазивных/хирургических вмешательств используются аТПО-р. Первоначально эти препараты были разработаны для лечения пациентов с иммунной тромбоцитопенией [109]. У пациентов с хроническими заболеваниями печени аТПО-р оказывают заместительный эффект в условиях сниженной продукции ТПО [110].

Связывание лиганда (ТПО или аТПО-р) с рецептором ТПО (с-MPL) на мегакариоците вызывает конформационное изменение рецептора с последующей активацией различных сигнальных путей, включая JAK2/STAT5 (Janus kinase 2 / Signal transducers and activators of transcription 5, янус-киназа 2 / Трансдукторы сигнала и активаторы транскрипции 5), PI3K/АКТ (Phosphatidylinositol-3 kinase / Serine-threonine protein kinase, also known as protein kinase B, фосфатидилинозитол-3 киназа / серин-треониновая протеинкиназа АКТ, также известная как протеинкиназа B), ERK (Extracellular signal-regulated kinase, киназа, регулируемая внеклеточными сигналами). Это приводит к увеличению скорости созревания, количества, размера и плоидности мегакариоцитов; снижению их апоптоза и в итоге, повышенной продукции тромбоцитов [109, 111, 112].

В нескольких недавно опубликованных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (РКИ) изучалась эффективность применения препаратов второго поколения – непептидных аТПО-р для коррекции тромбоцитопении у пациентов с ЦП при подготовке к плановым операциям / инвазивным процедурам: элтромбопага, аватромбопага и лусутромбопага [113–119].

Результаты исследования ELEVATE [119] продемонстрировали эффективность элтромбопага при проведении плановых операций / инвазивных процедур: доля пациентов, не нуждавшихся в периоперационном переливании концентрата тромбоцитов, составила 72 % в группе элтромбопага vs. 19 % в группе плацебо ($p < 0,001$); различий в частоте периоперационных кровотечений между группами не отмечено. Однако во время исследования зарегистрированы серьезные нежелательные явления: в группе элтромбопага у шести пациентов развился тромбоз воротной вены (в группе плацебо – у одного), что привело к досрочному прекращению исследования. Это послужило основанием для отказа от регистрации и использования элтромбопага для коррекции тяжелой тромбоцитопении у пациентов с ЦП [119].

Эффективность аватромбопага для коррекции тромбоцитопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени перед плановыми инвазивными процедурами изучалась в рамках международной многоцентровой программы ADAPT, которая объединила идентичные по дизайну РКИ

третьей фазы клинических испытаний: ADAPT-1 и ADAPT-2 [113, 114]. Взрослые пациенты с хроническими заболеваниями печени ($MELD \leq 24$) и тяжелой тромбоцитопенией были стратифицированы на две группы: в первую были включены пациенты с концентрацией тромбоцитов $< 40 \times 10^9/л$, во вторую — с концентрацией тромбоцитов в диапазоне от 40 до $50 \times 10^9/л$. Доза аватромбопага составила 60 и 40 мг в день для первой и второй групп соответственно, длительность лечения — 5 дней. Запланированные инвазивные/хирургические вмешательства выполнялись через 5–8 дней от последнего приема препарата или плацебо.

Анализ объединенных данных двух исследований ADAPT показал, что концентрация тромбоцитов в день процедуры составляла $\geq 50 \times 10^9/л$ у большинства пациентов, получавших аватромбопаг — 77,6 % по сравнению с 15,8 % из группы плацебо ($p < 0,0001$) [114]. Максимальная концентрация тромбоцитов достигалась к 5–8-му дню по окончании приема аватромбопага и возвращалась к исходным значениям в течение месяца. Аватромбопаг был значительно эффективнее плацебо по снижению потребности в трансфузиях концентрата тромбоцитов — 75,8 % vs. 31,7 % пациентов ($p < 0,0001$) [114].

Проведенный анализ в подгруппах позволил установить, что аватромбопаг был одинаково эффективен при инвазивных процедурах / оперативных вмешательствах как низкого, так и высокого риска геморрагических осложнений. В программе ADAPT оценивался риск кровотечений при проведении следующих процедур: лапароцентез; торакоцентез; эзофагогастроуденоскопия (ЭГДС) с биопсией, лигированием/склерозированием ВРВП; колоноскопия с биопсией, полипэктомией; бронхоскопия с биопсией; биопсия печени, почки; лечение ГЦР (абляционная терапия этанолом, РЧА, химиоэмболизация); сосудистые процедуры (катетеризация, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование); вмешательства на желчевыводящих путях; установка нефростомической трубки; лапароскопические вмешательства; стоматологические процедуры [113, 114].

На эффективность аватромбопага не влияли пол, возраст, этническая принадлежность пациента, этиология заболевания и степень тяжести ЦП по шкале Чайлда — Пью или MELD [113, 114]. Профиль безопасности был аналогичен плацебо: общая частота серьезных нежелательных явлений во время лечения составила 7,3 % в группе получавших аватромбопаг и 9 % — в группе плацебо ($p > 0,05$) [114].

Эффективность аватромбопага у пациентов с хроническими заболеваниями печени/ЦП при подготовке к плановым инвазивным/хирургическим вмешательствам (ЭГДС с биопсией, лигированием ВРВП; колоноскопия с биопсией, полипэктомией; биопсия печени; ректороманоскопия; пластика паховой/пупочной грыжи; лапароцентез;

РЧА при ГЦР; катетеризация сосудов; перикаральная эпидуральная инъекция; выскабливание эндометрия; микродискэктомия $L_{III}-L_{IV}$; стоматологические процедуры) оценена в наблюдательном когортном исследовании четвертой фазы [115]. В условиях реальной клинической практики прием аватромбопага по схеме, описанной в программе ADAPT, хорошо переносился, приводил к увеличению концентрации тромбоцитов ко дню проведения процедуры в среднем на $41,1 \times 10^9/л$ и характеризовался высокой долей пациентов (98 %), не нуждавшихся в переливании концентрата тромбоцитов после приема первой дозы и в течение 7 дней после процедуры; тромбоэмболические осложнения или летальные исходы не зарегистрированы [115].

Данные, подтверждающие эффективность и безопасность лусутромбопага (препарат не зарегистрирован в РФ) у пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией при их подготовке к плановым инвазивным процедурам / хирургическим вмешательствам (профиль процедур сходен с программой ADAPT) получены в ходе двух международных многоцентровых РКИ третьей фазы клинических испытаний: L-PLUS 1 и L-PLUS 2 [116, 117]. В этих исследованиях взрослые пациенты с хроническими заболеваниями печени и тяжелой тромбоцитопенией ($< 50 \times 10^9/л$) были рандомизированы для приема лусутромбопага 3 мг или плацебо один раз в день в течение 4–7 дней; инвазивные процедуры / оперативные вмешательства выполнялись через 2–5 дней после окончания курса лечения. Еще в одном мультицентровом РКИ 2b фазы клинических испытаний оценена эффективность лусутромбопага в качестве профилактики кровотечений при подготовке пациентов с хроническим заболеванием печени, ГЦР и концентрацией тромбоцитов $< 50 \times 10^9/л$ к чрескожной РЧА [120].

Эти три исследования объединены в систематическом обзоре и метаанализе М.Е. Orme et al. [121]. У пациентов, получавших лусутромбопаг, значительно чаще по сравнению с плацебо наблюдался ответ на лечение: относительный риск (ОР) достижения концентрации тромбоцитов в день процедуры $\geq 50 \times 10^9/л$ и увеличения концентрации тромбоцитов $\geq 20 \times 10^9/л$ по сравнению с исходным уровнем в любое время в ходе исследования составил 6,39 (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 3,69–11,07; $p < 0,0001$). Доля пациентов, которым не требовалось переливание концентрата тромбоцитов и экстренной терапии кровотечения в течение как минимум 7 дней после процедуры, была большей в группе пациентов, получавших лусутромбопаг, по сравнению с плацебо (ОР — 3,42; 95% ДИ: 1,86–6,26; $p = 0,0001$). Риск любого кровотечения был значительно ниже при применении лусутромбопага по сравнению с плацебо (ОР — 0,55; 95% ДИ: 0,32–0,95; $p = 0,03$); частота тромбозов была одинаковой при применении лусутромбопага и плацебо (ОР — 0,79; 95% ДИ: 0,19–3,24; $p = 0,74$) [121].

Объединенная оценка эффективности применения всех трех вышеупомянутых аТПО-р (элтромбопаг, аватромбопаг и лусутромбопаг) проведена в систематическом обзоре и метаанализе P.D. Rose [122]. В эту работу включено шесть РКИ с участием 1229 пациентов с ЦП и тяжелой тромбоцитопенией, которым выполнялись плановые инвазивные процедуры / хирургические вмешательства. Применение аТПО-р характеризовалось статистически значимым увеличением концентрации тромбоцитов: взвешенная разность средних значений концентрации тромбоцитов между исходным уровнем и максимальным значением до процедуры составила $35,6 \times 10^9/\text{л}$ (95% ДИ: 28,6–42,7) и была статистически значимо выше в группе аТПО-р ($p < 0,01$); со снижением вероятности переливания концентрата тромбоцитов в перипроцедурный период на 88 %: отношение шансов (ОШ) составило 0,12 (95% ДИ: 0,08–0,17; $p < 0,001$). Профиль безопасности аТПО-р не отличался от плацебо по числу нежелательных явлений (ОШ – 0,87; 95% ДИ: 0,47–1,62; $p = 0,66$), в том числе тромботических осложнений [122]. Это является значимым фактом для клинической практики, учитывая двукратное повышение риска венозной тромбоэмболии у госпитализированных пациентов с хроническими заболеваниями печени по сравнению с пациентами без заболеваний печени [123].

Пептидный аТПО-р второго поколения – ромиплостим – зарегистрирован в РФ только для лечения иммунной тромбоцитопении. Опубликовано несколько небольших одноцентровых несравнительных исследований, в которых данный препарат применялся для коррекции тромбоцитопении у пациентов с хроническими заболеваниями печени/ЦП. Применение ромиплостима подкожно в средней дозе 2–2,5 мг/кг 1 раз в неделю приводило к увеличению концентрации тромбоцитов (дельта от $39 \times 10^9/\text{л}$ до $117 \times 10^9/\text{л}$) в среднем на 12–18-й день после введения первой дозы и характеризовалось высокой долей пациентов, не нуждавшихся в переливании концентрата тромбоцитов. В ходе исследований значимых тромбоэмболических осложнений не отмечено [124–126].

Необходимы дополнительные исследования для оценки эффекта аТПО-р при обширных хирургических вмешательствах (операции в области головы и шеи, открытые операции на органах грудной клетки, лапаротомия, резекции/удаление/трансплантация органов), оценки влияния на число клинических значимых кровотечений, для оценки показателей госпитальной и долгосрочной смертности, продолжительности пребывания в больнице и показателей качества жизни.

Какая концентрация тромбоцитов у пациентов с ЦП необходима для снижения риска геморрагических осложнений при выполнении плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств?

Рекомендация. При выполнении плановых инвазивных процедур / хирургических вмешательств у пациентов с ЦП рекомендуемые значения концентрации тромбоцитов зависят от величины риска и характера процедуры (табл. 3 и 4).
(УДД – 3, условная рекомендация, 100 % согласие).

Тяжелая тромбоцитопения у пациентов с ЦП служит одним из факторов риска геморрагических осложнений при выполнении инвазивных процедур / оперативных вмешательств, а лечение аТПО-р ассоциировано с увеличением концентрации тромбоцитов, уменьшением числа перипроцедурных кровотечений и потребности в переливаниях концентрата тромбоцитов по поводу перипроцедурных геморрагических осложнений. Соответственно, встает вопрос о необходимости коррекции тяжелой тромбоцитопении для достижения необходимой концентрации тромбоцитов перед плановыми инвазивными процедурами / хирургическими вмешательствами. Этот вопрос должен решаться на индивидуальной основе с учетом особенностей пациента и всех факторов, оказывающих влияние на геморрагический риск вмешательства.

В рекомендациях Американской гастроэнтерологической ассоциации (The American Gastroenterological Association, AGA) [102] и Американской коллегии гастроэнтерологов (The American College of Gastroenterology, ACG) [127], Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов» (ФАР), Национальной ассоциации специалистов по тромбозам, клинической гемостазиологии и гемореологии (НАТГ) [43] пациентам с ЦП и/или печеночной недостаточностью рекомендуется коррекция тромбоцитопении для профилактики перипроцедурных кровотечений, если концентрация тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ и планируется оперативное/инвазивное вмешательство с высоким риском кровотечения.

Профилактическое переливание концентрата тромбоцитов пациентам с ЦП может рассматриваться только в тех ситуациях, когда отсутствуют другие способы коррекции тяжелой тромбоцитопении ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) для профилактики перипроцедурного кровотечения при вмешательствах с высоким риском геморрагических осложнений [102, 128].

В работе R. Rai et al. [129] пациентам с ЦП при подготовке к плановым вмешательствам рекомендуется исследовать концентрацию тромбоцитов и проводить коррекцию посредством трансфузий концентрата тромбоцитов непосредственно в начале операции в следующих случаях: при вмешательствах с умеренным риском кровотечений и концентрацией тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}$ и при вмешательствах с высоким риском кровотечений и концентрацией тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$.

В плановых ситуациях при подготовке пациентов к инвазивным/хирургическим вмешательствам с высоким риском кровотечения ($> 1,5\%$) превентивное введение концентрата тромбоцитов

для коррекции тяжелой ($< 50 \times 10^9/\text{л}$) тромбоцитопении целесообразнее заменить приемом аТПО-р второго поколения (аватромбопаг в клинической практике РФ), которые имеют преимущества перед назначением концентрата тромбоцитов, поскольку применяются перорально, не требуют нахождения пациента в медицинском учреждении; на более длительный период, чем трансфузии концентрата тромбоцитов, повышают концентрацию тромбоцитов в крови пациента; обладают хорошим профилем безопасности (количество нежелательных явлений сопоставимо с плацебо) и не сопряжены с увеличением числа тромботических осложнений [113, 114, 130].

На основании анализа литературы и собственного опыта эксперты разработали таблицы, в которых в соответствии со стратифицированным риском (низкий, высокий) геморрагических осложнений плановых инвазивных процедур / хирургических

вмешательств у пациентов с ЦП определен рекомендуемый пороговый уровень тромбоцитов для каждого вмешательства (табл. 3, 4).

Заключение

Положения и рекомендации в данном документе сформулированы экспертами в области ведения пациентов с ЦП и его основными осложнениями в клинической практике. Эксперты хорошо ориентированы в научных исследованиях на тему тромбоцитопении и ее роли в развитии геморрагических осложнений ЦП, компетентны в оценке диагностических и лечебных мер по коррекции тромбоцитопении. Вынесенные положения одобрены главным гастроэнтерологом МЗ РФ, президентом Российского общества по изучению печени и могут быть рекомендованы для широкого применения практикующими врачами.

Таблица 3. Рекомендуемая минимальная пороговая концентрация тромбоцитов при проведении плановых хирургических вмешательств у пациентов с циррозом печени в зависимости от риска кровотечений

Анатомическая область	Примеры операций		Минимальная пороговая концентрация тромбоцитов, $\times 10^9 / \text{л}$
	Высокий риск кровотечения ($> 1,5 \%$)		
Голова и шея	<ul style="list-style-type: none"> • Операции на центральной нервной системе и головном мозге • Операции на щитовидной железе • Все варианты шейной лимфодиссекции • Тонзиллэктомия • Гайморотомия 	<ul style="list-style-type: none"> • Септопластика • Репозиция костей носа • Подслизистая вазотомия нижних носовых раковин • Офтальмологические операции открытого типа 	≥ 100
Грудная клетка	<ul style="list-style-type: none"> • Тимэктомия • Операции на легких • Операции при новообразованиях средостения 	<ul style="list-style-type: none"> • Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия 	
Живот, брюшинное пространство, прямая кишка	<ul style="list-style-type: none"> • Все виды вмешательств на печени, желчном пузыре, желчных протоках • Резекция желудка / гастростомия • Резекция тонкой/толстой кишки; энтеростомия/колостомия • Резекция поджелудочной железы • Спленэктомия 	<ul style="list-style-type: none"> • Оперативное лечение паховых, бедренных и других грыж • Низкая передняя резекция прямой кишки • Экстирпация прямой кишки • Геморроидэктомия • Операции на надпочечнике 	
Почки, мочевыводящие пути, органы малого таза	<ul style="list-style-type: none"> • Нефротомия/нефрэктомия/нефростомия • Резекция мочевого пузыря / цистэктомия • Сальпингэктомия/сальпингоофорэктомия • Кесарево сечение 	<ul style="list-style-type: none"> • Цистостомия • Удаление кисты яичника • Искусственное прерывание беременности (аборт) 	
Опорно-двигательный аппарат	<ul style="list-style-type: none"> • Эндопротезирование межпозвоночных дисков; тазобедренного, коленного и других суставов 	<ul style="list-style-type: none"> • Остеосинтез титановой пластиной 	
Челюстно-лицевая область	<ul style="list-style-type: none"> • Остеосинтез верхней/нижней челюсти • Сложная экстракция зуба • Операции на височно-нижнечелюстном суставе 	<ul style="list-style-type: none"> • Имплантация зубов с остеопластикой (костная пластика, синус-лифтинг, костная аугментация) 	
Низкий риск кровотечения ($\leq 1,5 \%$)			
Живот, прямая кишка, перианальная область	<ul style="list-style-type: none"> • Лигирование геморроидальных узлов • Операции при трещинах прямой кишки 	<ul style="list-style-type: none"> • Операции при свищах прямой кишки • Иссечение эпителиального копчикового хода 	≥ 80
Опорно-двигательный аппарат	<ul style="list-style-type: none"> • Артроскопическая пластика связок коленного сустава 		
Челюстно-лицевая область	<ul style="list-style-type: none"> • Простая экстракция зуба и другие малые стоматологические хирургические вмешательства 		≥ 50

Таблица 4. Рекомендуемая минимальная пороговая концентрация тромбоцитов при проведении плановых инвазивных процедур у пациентов с циррозом печени в зависимости от риска кровотечений

Процедура	Примеры инвазивных процедур		Минимальная пороговая концентрация тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$
	Высокий риск кровотечения ($> 1,5\%$)		
Чрескожная/ Сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> • Нейроаксиальные методы анальгезии/анестезии (катетеризация эпидурального пространства, регионарная эпидуральная или спинальная анестезия и другие) 		≥ 100
Чрескожная/ Сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> • Внутривентрикулярная игловая биопсия солидных органов (включая печень) / новообразований под ультразвуковым контролем • Лапароскопическая биопсия • Биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем • Внутривентрикулярная биопсия органов 	<ul style="list-style-type: none"> • Внутривентрикулярные процедуры/инъекции • Внутрисуставные инъекции • Пункционная декомпрессия межпозвоночных дисков • Дренирование абсцессов различной локализации • Радиочастотная катетерная/чрескожная абляция 	≥ 80
Чрескожная/ Сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> • Трансъюгулярное внутривентрикулярное портосистемное шунтирование • Ангиография/коронарная ангиография/венография с вмешательством 	<ul style="list-style-type: none"> • Чреспеченочная артериальная химиоэмболизация или радиоэмболизация 	≥ 50
Эндоскопическая	<ul style="list-style-type: none"> • Эндоскопическое удаление полипов из кишки, женских половых органов (> 2 полипов, размер ≥ 1 см) • Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография с папиллосфинктеротомией • Эндоскопическое ультразвуковое исследование с тонкоигольной аспирацией • Баллонная энтероскопия 	<ul style="list-style-type: none"> • Терапевтическая бронхоскопия • Эндоскопическое расширение стриктуры или резекция слизистой оболочки • Чрескожная эндоскопическая установка гастростомы • Цистогастростомия • Эндоскопическая склеротерапия 	≥ 80
Низкий риск кровотечения ($\leq 1,5\%$)			
Чрескожная/ Сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> • Люмбальная пункция • Биопсия / удаление новообразований кожи • Установка/удаление центрального катетера 	<ul style="list-style-type: none"> • Трансъюгулярное измерение градиента венозного давления в печени (с биопсией печени) • Диагностическая коронарная ангиография и катетеризация правых отделов сердца 	≥ 50
Эндоскопическая	<ul style="list-style-type: none"> • Диагностическая ЭГДС и стандартное лигирование варикозно расширенных вен пищевода, желудка • Колоноскопия (с биопсией слизистой оболочки и / или удалением 1 полипа < 1 см в диаметре) • Энтероскопия 	<ul style="list-style-type: none"> • Капсульная эндоскопия • Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография без папиллосфинктеротомии • Эндоскопическое ультразвуковое исследование • Трансэзофагеальная эхокардиография 	
Чрескожная/ Сосудистая	<ul style="list-style-type: none"> • Лапароцентез • Торакоцентез • Дренирование плевральной, брюшной полости 	<ul style="list-style-type: none"> • Замена дренажного катетера • Катетеризация мочеточника • Установка кава-фильтра • Диагностическая венография 	≥ 30
Стоматологическая	<ul style="list-style-type: none"> • Местная анестезия 	<ul style="list-style-type: none"> • Санация ротовой полости (лечение кариеса, удаление налета, глубокая очистка зубов и другие терапевтические процедуры) 	

Состав экспертной группы

Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Маевская М.В., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Надинская М.Ю., Хоронько Ю.В.

Работа с литературой и текстом

Гуляева К.А., Деева Т.А.

Научный руководитель проекта

Ивашкин В.Т.

Members of the Expert Group

Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Maevskaya M.V., Melikyan A.L., Morozov V.G., Nadin-skaya M.Yu., Khoronko Yu.V.

Work with literature sources and text

Gulyaeva K.A., Deeva T.A.

Scientific Project Director

Ivashkin V.T.

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(6):56–102. [Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al. Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56–102. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102
- Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
- Ufere N.N., Satapathy N., Philpotts L., Lai J.C., Serper M. Financial burden in adults with chronic liver disease: A scoping review. *Liver Transpl*. 2022;28(12):1920–35. DOI: 10.1002/lt.26514
- Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):281–91. DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.001
- Lingas E.C. Hematological abnormalities in cirrhosis: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(5):e39239. DOI: 10.7759/cureus.39239
- Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(6):778–93. DOI: 10.1111/liv.13317
- Lu Y., Yee Lau W., Wu H., Han X., Gong X., Liu N., et al. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med* (Maywood). 2017;242(7):744–9. DOI: 10.1177/1535370217693113
- Nilles K.M., Flamm S.L. Thrombocytopenia in chronic liver disease: New management strategies. *Clin Liver Dis*. 2020;24(3):437–51. DOI: 10.1016/j.cld.2020.04.009
- Zeldis J.B., Mugishima H., Steinberg H.N., Nir E., Gale R.P. In vitro hepatitis B virus infection of human bone marrow cells. *J Clin Invest*. 1986;78(2):411–7. DOI: 10.1172/JCI112591
- Klco J.M., Geng B., Brunt E.M., Hassan A., Nguyen T.D., Kreisel F.H., et al. Bone marrow biopsy in patients with hepatitis C virus infection: Spectrum of findings and diagnostic utility. *Am J Hematol*. 2010;85(2):106–10. DOI: 10.1002/ajh.21600
- Ballard H.S. Hematological complications of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1989;13(5):706–20. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1989.tb00408.x
- Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C., de Graaff B., McLaren C.E., Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016. DOI: 10.1038/nrdp.2018.16
- Mitta A., Curtis B.R., Reese J.A., George J.N. Drug-induced thrombocytopenia: 2019 Update of clinical and laboratory data. *Am J Hematol*. 2019;94(3):E76–8. DOI: 10.1002/ajh.25379
- Bakchoul T., Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):576–83. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.576
- Koschade S.E., Moser L.M., Sokolovskiy A., Michael F.A., Serve H., Brandts C.H., et al. Bone marrow assessment in liver cirrhosis patients with otherwise unexplained peripheral blood cytopenia. *J Clin Med*. 2023;12(13):4373. DOI: 10.3390/jcm12134373
- Machlus K.R., Italiano J.E. Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*. 2013;201(6):785–96. DOI: 10.1083/jcb.201304054
- Tavassoli M. Megakaryocyte-platelet axis and the process of platelet formation and release. *Blood*. 1980;55(4):537–45.
- Thon J.N., Italiano J.E. Platelet formation. *Semin Hematol*. 2010;47(3):220–6. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.03.005
- de Sauvage F.J., Hass P.E., Spencer S.D., Malloy B.E., Gurney A.L., Spencer S.A., et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature*. 1994;369(6481):533–8. DOI: 10.1038/369533a0
- Sungaran R., Markovic B., Chong B.H. Localization and regulation of thrombopoietin mRNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization. *Blood*. 1997;89(1):101–7.
- Nomura S., Ogami K., Kawamura K., Tsukamoto I., Kudo Y., Kanakura Y., et al. Cellular localization of thrombopoietin mRNA in the liver by in situ hybridization. *Exp Hematol*. 1997;25(7):565–72.
- Peck-Radosavljevic M., Wichlas M., Zacherl J., Stiegler G., Stohlawetz P., Fuchsjäger M., et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood*. 2000;95(3):795–801.
- Stoffel R., Wiestner A., Skoda R.C. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: Evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. *Blood*. 1996;87(2):567–73.
- Kaushansky K. Thrombopoiesis. *Semin Hematol*. 2015;52(1):4–11. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.10.003
- Broudy V.C., Lin N.L., Kaushansky K. Thrombopoietin (c-mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor, and interleukin-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy in vitro. *Blood*. 1995;85(7):1719–26.
- Wei P. Thrombopoietin factors. *Cancer Treat Res*. 2011;157:75–93. DOI: 10.1007/978-1-4419-7073-2_5
- Choi E.S., Nichol J.L., Hokom M.M., Hornkoehl A.C., Hunt P. Platelets generated in vitro from proplatelet-displaying human megakaryocytes are functional. *Blood*. 1995;85(2):402–13.
- Ito T., Ishida Y., Kashiwagi R., Kuriya S. Recombinant human c-Mpl ligand is not a direct stimulator of proplatelet formation in mature human megakaryocytes. *Br J Haematol*. 1996;94(2):387–90. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1813.x
- Giannini E.G. Review article: Thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment op-

- tions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(8):1055–65. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02889.x
30. Giannini E., Botta F., Borro P., Rizzo D., Romagnoli P., Fasoli A., et al. Platelet count/spleen diameter ratio: Proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut.* 2003;52(8):1200–5. DOI: 10.1136/gut.52.8.1200
 31. Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.Э., Королева Д.И., Ивашкин В.Т. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай – контроль». *Альманах клинической медицины.* 2023;51(4):207–17. [Nadinskaia M.Y., Kodzoeva K.B., Gulyaeva K.A., Khen M.E., Koroleva D.I., Ivashkin V.T. Causes for the absence of thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: A case-control study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(4):207–17. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-025
 32. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(Suppl D):60–6. DOI: 10.1155/2000/617428
 33. Buckley M.F., James J.W., Brown D.E., Whyte G.S., Dean M.G., Chesterman C.N., et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):480–4.
 34. Afhdal N., McHutchison J., Brown R., Jacobson I., Manns M., Poordad F., et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):1000–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009
 35. Scharf R.E. Thrombocytopenia and hemostatic changes in acute and chronic liver disease: Pathophysiology, clinical and laboratory features, and management. *J Clin Med.* 2021;10(7):1530. DOI: 10.3390/jcm10071530
 36. Wang C.S., Yao W.J., Wang S.T., Chang T.T., Chou P. Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39(6):790–6. DOI: 10.1086/423384
 37. Giannini E.G., Botta F., Borro P., Dulbecco P., Testa E., Mansi C., et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis.* 2005;37(10):779–85. DOI: 10.1016/j.dld.2005.05.007
 38. Bashour F.N., Teran J.C., Mullen K.D. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2936–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x
 39. Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Куценко Е.А., Корочанская Н.В., Морозов В.Г. и др. Роль тромбоцитопении в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени: мнение экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии. *Медицинский совет.* 2022;16(23):142–7. [Maevskaya M.V., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaia N.V., Morozov V.G., et al. The role of thrombocytopenia in the clinical management of patients with liver cirrhosis: Opinion of experts in therapeutic and surgical hepatology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(23):142–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-2
 40. Huang X., Lin J., Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc.* 2006;2006:359–63.
 41. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буверов А.О., Жаркова М.С. и др. 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. [Nadinskaia M. Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., et al. 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. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100
 42. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
 43. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М., Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Периперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;1:58–81. [Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Lebedinskii K.M., Bulanov A.Yu., Roitman E.V. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2018;1:58–81. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-02158
 44. 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 prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(5):1151–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003
 45. Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Куценко Е.А. и др. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе / заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации. *Медицинский совет.* 2022;16(15):70–82. [Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., et al. Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: Guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(15):70–82. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82
 46. Baron T.H., Kamath P.S., McBane R.D. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2113–24. DOI: 10.1056/NEJMra1206531
 47. Patel I.J., Rahim S., Davidson J.C., Hanks S.E., Tam A.L., Walker T.G., et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions – Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(8):1168–84.e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.04.017
 48. Northrup P.G., Garcia-Pagan J.C., Garcia-Tsao G., Intagliata N.M., Superina R.A., Roberts L.N., et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;73(1):366–413. DOI: 10.1002/hep.31646
 49. Seeff L.B., Everson G.T., Morgan T.R., Curto T.M., Lee W.M., Ghany M.G., et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):877–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.03.025
 50. Blasi A., Patel V.C., Adelmeijer J., Azarian S., Hernandez Tejero M., Calvo A., et al. Mixed fibrinolytic phenotypes in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure with hypofibrinolysis in those with complications and poor survival. *Hepatology.* 2020;71(4):1381–90. DOI: 10.1002/hep.30915

51. Premkumar M., Saxena P., Rangegowda D., Baweja S., Mirza R., Jain P., et al. Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: An observational cohort study. *Liver Int.* 2019;39(4):694–704. DOI: 10.1111/liv.14034
52. Fisher C., Patel V.C., Stoy S.H., Singanayagam A., Adelmeijer J., Wendon J., et al. Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic-liver failure. *J Crit Care.* 2018;43:54–60. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2017.07.053
53. Drolz A., Ferlitsch A., Fuhrmann V. Management of coagulopathy during bleeding and invasive procedures in patients with liver failure. *Visc Med.* 2018;34(4):254–8. DOI: 10.1159/000491106
54. Eisen G.M., Baron T.H., Dominitz J.A., Faigel D.O., Goldstein J.L., Johanson J.F., et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(7):775–9. DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70402-1
55. ASGE Standards of Practice Committee; Acosta R.D., Abraham N.S., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Early D.S., et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2016;83(1):3–16. DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.035
56. Grabau C.M., Crago S.F., Hoff L.K., Simon J.A., Melton C.A., Ott B.J., et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology.* 2004;40(2):484–8. DOI: 10.1002/hep.20317
57. Lin C.H., Shih F.Y., Ma M.H., Chiang W.C., Yang C.W., Ko P.C. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis.* 2005;37(12):946–51. DOI: 10.1016/j.dld.2005.07.009
58. De Gottardi A., Thèvenot T., Spahr L., Morard I., Bresson-Hadni S., Torres F., et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: A prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(8):906–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.004
59. Rowley M.W., Agarwal S., Seetharam A.B., Hirsch K.S. Real-time ultrasound-guided paracentesis by radiologists: Near zero risk of hemorrhage without correction of coagulopathy. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(2):259–64. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.11.001
60. Xiol X., Castellote J., Cortes-Beut R., Delgado M., Guardiola J., Sesé E. Usefulness and complications of thoracentesis in cirrhotic patients. *Am J Med.* 2001;111(1):67–9. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00744-6
61. Shah A., Amarapurkar D., Dharod M., Chandnani M., Baijal R., Kumar P., et al. Coagulopathy in cirrhosis: A prospective study to correlate conventional tests of coagulation and bleeding following invasive procedures in cirrhotics. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(5):359–64. DOI: 10.1007/s12664-015-0584-1
62. Bosch J., Abraldes J.G., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2009;6(10):573–82. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.149
63. Vieira da Rocha E.C., D'Amico E.A., Caldwell S.H., Flores da Rocha T.R., Soares E., Silva C.S., Dos Santos Bomfim V., et al. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(9):988–93. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.04.019
64. Kundumadam S., Phatharacharukul P., Reinhart K., Yousef A., Shamseddeen H., Pike F., et al. Bleeding after elective interventional endoscopic procedures in a large cohort of patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020;11(12):e00288. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000288
65. Sandrasegaran K., Thayalan N., Thavanesan R., Kohli M., Berry W., Shah A., et al. Risk factors for bleeding after liver biopsy. *Abdom Radiol (NY).* 2016;41(4):643–9. DOI: 10.1007/s00261-016-0655-5
66. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci.* 1981;26(5):388–93. DOI: 10.1007/BF01313579
67. Mammen T., Keshava S.N., Eapen C.E., Raghuram L., Moses V., Gopi K., et al. Transjugular liver biopsy: A retrospective analysis of 601 cases. *J Vasc Interv Radiol.* 2008;19(3):351–8. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.09.002
68. Procopet B., Bureau C., Métivier S., Selves J., Robic M.A., Christol C., et al. Tolerance of liver biopsy in a tertiary care center: Comparison of the percutaneous and the transvenous route in 143 prospectively followed patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24(10):1209–13. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328355e2ba
69. Potretzke T.A., Saling L.J., Middleton W.D., Robinson K.A. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy: Do subcapsular lesions pose a higher risk? *AJR Am J Roentgenol.* 2018;211(1):204–10. DOI: 10.2214/AJR.17.18726
70. Kitchin D.R., Del Rio A.M., Woods M., Ludeman L., Hinshaw J.L. Percutaneous liver biopsy and revised coagulation guidelines: A 9-year experience. *Abdom Radiol (NY).* 2018;43(6):1494–501. DOI: 10.1007/s00261-017-1319-9
71. Estcourt L.J., Desborough M., Hopewell S., Doree C., Stanworth S.J. Comparison of different platelet transfusion thresholds prior to insertion of central lines in patients with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(12):CD011771. DOI: 10.1002/14651858.CD011771.pub2
72. Soh H., Chun J., Hong S.W., Park S., Lee Y.B., Lee H.J., et al. Child-Pugh B or C cirrhosis increases the risk for bleeding following colonoscopic polypectomy. *Gut Liver.* 2020;14(6):755–64. DOI: 10.5009/gnl19131
73. Napolitano G., Iacobellis A., Merla A., Niro G., Valvano M.R., Terracciano F., et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med.* 2017;38:79–82. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.11.007
74. Perdig o J.P., de Almeida P.C., Rocha T.D., Mota M.R., Soares E.C., Alves A.P., et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(3):e177–84. DOI: 10.1016/j.joms.2011.10.033
75. Ward B.B., Weideman E.M. Long-term postoperative bleeding after dentoalveolar surgery in the pretransplant liver failure patient. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(10):1469–74. DOI: 10.1016/j.joms.2006.05.044
76. Intagliata N.M., Rahimi R.S., Higuera-de-la-Tijera F., Simonetto D.A., Farias A.Q., Mazo D.F., et al. Procedural-related bleeding in hospitalized patients with liver disease (PROC-BLeeD): An international, prospective, multicenter observational study. *Gastroenterology.* 2023;165(3):717–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.046
77. Park J.G., Park S.Y., Tak W.Y., Kweon Y.O., Jang S.Y., Lee Y.R., et al. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: An analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: Experience over 10 years. *Clin Radiol.* 2017;72(8):692.e9–15. DOI: 10.1016/j.crad.2017.03.001
78. Goto E., Tateishi R., Shiina S., Masuzaki R., Enooku K., Sato T., et al. Hemorrhagic complications of percutaneous radiofrequency ablation for liver tumors. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44(5):374–80. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b7ed76
79. Cocero N., Bezzi M., Martini S., Carossa S. Oral surgical treatment of patients with chronic liver disease: Assessments of bleeding and its relationship with thrombocytopenia and blood coagulation parameters. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(1):28–34. DOI: 10.1016/j.joms.2016.08.033
80. Medina J.B., Andrade N.S., de Paula Eduardo F., Bezinelli L., Franco J.B., Gallottini M., et al. Bleeding during and after dental extractions in patients with liver cirrhosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(12):1543–9. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.04.007
81. McCluskey S.A., Karkouti K., Wijesundera D.N., Karkizawa K., Ghannam M., Hamdy A., et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion

- in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(11):1584–93. DOI: 10.1002/lt.20868
82. Conte D., Fraquelli M., Fornari F., Lodi L., Bodini P., Buscarini L. Close relation between cirrhosis and gallstones: Cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med.* 1999;159(1):49–52. DOI: 10.1001/archinte.159.1.49
 83. Acalovschi M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: Incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7277–85. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7277
 84. Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.Э., Королева Д.И., Привалов М.А. и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):45–59. [Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Gulyaeva K.A., Khen M.-D.E., Koroleva D.I., Privolov M.A., et al. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with different Child–Pugh classes liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(2):45–59. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59
 85. Perkins L., Jeffries M., Patel T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1123–8. DOI: 10.1016/S1542-3565(04)00547-6
 86. Curr G., Iapichino G., Melita G., Lorenzini C., Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in Child-Pugh class C cirrhotic patients. *JSLs.* 2005;9(3):311–5.
 87. Delis S., Bakoyiannis A., Madariaga J., Bramis J., Tassopoulos N., Dervenis C. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: The value of MELD score and Child-Pugh classification in predicting outcome. *Surg Endosc.* 2010;24(2):407–12. DOI: 10.1007/s00464-009-0588-y
 88. de Goede B., Klitsie P.J., Lange J.F., Metselaar H.J., Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(1):47–59. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.010
 89. Dolejs S.C., Beane J.D., Kays J.K., Ceppa E.P., Zarzaur B.L. The model for end-stage liver disease predicts outcomes in patients undergoing cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2017;31(12):5192–200. DOI: 10.1007/s00464-017-5587-9
 90. Wetterkamp M., van Beekum C.J., Willis M.A., Glowka T.R., Manekeller S., Fimmers R., et al. Risk factors for postoperative morbidity and mortality after small bowel surgery in patients with cirrhotic liver disease – A retrospective analysis of 76 cases in a tertiary center. *Biology (Basel).* 2020;9(11):349. DOI: 10.3390/biology9110349
 91. Alvaro D., Caporaso N., Giannini E.G., Iacobellis A., Morrelli M., Tomiutto P., et al. Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(6):e13508. DOI: 10.1111/eci.13508
 92. Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol.* 2003;70(4):251–2. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00033.x
 93. Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., Janssen H.L., de Maat M.P., de Groot P.G., et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology.* 2006;44(1):53–61. DOI: 10.1002/hep.21231
 94. Kalambokis G.N., Oikonomou A., Christou L., Kolaitis N.I., Tsianos E.V., Christodoulou D., et al. von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *J Hepatol.* 2016;65(5):921–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.002
 95. Janko N., Majeed A., Commins I., Kemp W., Roberts S.K. Procedural bleeding risk, rather than conventional coagulation tests, predicts procedure related bleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(2):192–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001948
 96. Clevenger B., Mallett S.V. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6146–58. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6146
 97. de Boer M.T., Christensen M.C., Asmussen M., van der Hilst C.S., Hendriks H.G., Slooff M.J., et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg.* 2008;106(1):32–44. DOI: 10.1213/01.ae.0000289638.26666.ed
 98. Hayashi H., Beppu T., Shirabe K., Maehara Y., Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: A review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2595–605. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2595
 99. Gangireddy V.G., Kanneganti P.C., Sridhar S., Talala S., Coleman T. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(10):558–64. DOI: 10.1155/2014/532191
 100. Semple J.W., Rebetz J., Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2019;133(17):1840–53. DOI: 10.1182/blood-2018-10-860809
 101. Smith N.K., Kim S., Hill B., Goldberg A., DeMaria S., Zerillo J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) and transfusion-associated circulatory overload (TACO) in liver transplantation: A case report and focused review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;22(2):180–90. DOI: 10.1177/1089253217736298
 102. O'Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., Caldwell S.H. AGA clinical practice update: Coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;157(1):34–43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070
 103. Yuan Y., Dennington P.M., Daly J., Baidya S., Tung J.P. The impact of revised definitions for transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury on haemovigilance reporting. *Vox Sang.* 2023;118(3):199–206. DOI: 10.1111/vox.13402
 104. Delaney M., Wendel S., Bercovitz R.S., Cid J., Cohn C., Dunbar N.M., et al. Transfusion reactions: Prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2016;388(10061):2825–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01313-6
 105. Gilstad C.W. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(6):419–23. DOI: 10.1097/00062752-200311000-00004
 106. Tinagate H., Birchall J., Gray A., Haggas R., Massey E., Norfolk D., et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol.* 2012;159(2):143–53. DOI: 10.1111/bjh.12017
 107. Eder A.F., Goldman M. How do I investigate septic transfusion reactions and blood donors with culture-positive platelet donations? *Transfusion.* 2011;51(8):1662–8. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03083.x
 108. Katus M.C., Szczepiorkowski Z.M., Dumont L.J., Dunbar N.M. Safety of platelet transfusion: Past, present and future. *Vox Sang.* 2014;107(2):103–13. DOI: 10.1111/vox.12146
 109. Ghanima W., Cooper N., Rodeghiero F., Godeau B., Bussel J.B. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later. *Haematologica.* 2019;104(6):1112–23. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845
 110. Olson S.R., Koprowski S., Hum J., McCarty O.J.T., DeLoughery T.G., Shatzel J.J. Chronic liver disease, thrombocytopenia and procedural bleeding risk; are novel thrombopoietin mimetics the solution? *Platelets.* 2019;30(6):796–8. DOI: 10.1080/09537104.2018.1542125
 111. Broudy V.C., Lin N.L. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl. *Cytokine.* 2004;25(2):52–60. DOI: 10.1016/j.cyto.2003.05.001
 112. Erickson-Miller C.L., Delorme E., Tian S.S., Hopson C.B., Landis A.J., Valoret E.I., et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, non-peptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells.* 2009;27(2):424–30. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0366
 113. Terrault N., Chen Y.C., Izumi N., Kayali Z., Mitrut P., Tak W.Y., et al. Avatrombopag before procedures reduc-

- es need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018;155(3):705–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.025
114. Poordad F., Terrault N.A., Alkhoury N., Tian W., Allen L.F., Rabinovitz M. Avatrombopag, an alternate treatment option to reduce platelet transfusions in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease – Integrated analyses of 2 phase 3 studies. *Int J Hepatol*. 2020;2020:5421632. DOI: 10.1155/2020/5421632
 115. Satapathy S.K., Sundaram V., Shiffman M.L., Jamieson B.D. Real-world use of avatrombopag in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing a procedure. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e35208. DOI: 10.1097/MD.00000000000035208
 116. Hidaka H., Kurosaki M., Tanaka H., Kudo M., Abiru S., Igura T., et al. Lusutrombopag reduces need for platelet transfusion in patients with thrombocytopenia undergoing invasive procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1192–200. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.047
 117. Peck-Radosavljevic M., Simon K., Iacobellis A., Hassanein T., Kayali Z., Tran A., et al. Lusutrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures (L-PLUS 2). *Hepatology*. 2019;70(4):1336–48. DOI: 10.1002/hep.30561
 118. Kawaguchi T., Komori A., Seike M., Fujiyama S., Watanabe H., Tanaka M., et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: A randomized, open-label, phase II study. *J Gastroenterol*. 2012;47(12):1342–51. DOI: 10.1007/s00535-012-0600-5
 119. Afdhal N.H., Giannini E.G., Tayyab G., Mohsin A., Lee J.W., Andriulli A., et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2012;367(8):716–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1110709
 120. Tateishi R., Seike M., Kudo M., Tamai H., Kawazoe S., Katsube T., et al. A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *J Gastroenterol*. 2019;54(2):171–81. DOI: 10.1007/s00535-018-1499-2
 121. Orme M.E., Bentley R., Marcella S., Peck-Radosavljevic M., Perard R., Wedemeyer H., et al. Systematic review with meta-analysis: Efficacy and safety of lusutrombopag for severe thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures. *Adv Ther*. 2022;39(9):4169–88. DOI: 10.1007/s12325-022-02235-w
 122. Rose P.D., Au M., Woodman R.J., Tee D., Chinnaratha M.A. Pre-procedural use of thrombopoietin-receptor agonists in cirrhosis and severe thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2021;53(11):1396–403. DOI: 10.1016/j.dld.2021.07.015
 123. Subhani M., Sheth A., Ahmed J., Wijayasiri P., Gardezi S.A., Enki D., et al. Incidence and prevalence of venous thromboembolism in chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2022;215:19–29. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.05.004
 124. Moussa M.M., Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):335–41. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07246.x
 125. Al-Samkari H., Marshall A.L., Goodarzi K., Kuter D.J. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;182(1):106–13. DOI: 10.1111/bjh.15280
 126. Marshall A.L., Goodarzi K., Kuter D.J. Romiplostim in the management of the thrombocytopenic surgical patient. *Transfusion*. 2015;55(10):2505–10. DOI: 10.1111/trf.13181
 127. Simonetto D.A., Singal A.K., Garcia-Tsao G., Caldwell S.H., Ahn J., Kamath P.S. ACG clinical guideline: Disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):18–40. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000486
 128. Neuberger J., Patel J., Caldwell H., Davies S., Hebditch V., Hollywood C., et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69(8):1382–403. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321299
 129. Rai R., Nagral S., Nagral A. Surgery in a patient with liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2(3):238–46. DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.003
 130. Markham A. Avatrombopag: A review in thrombocytopenia. *Drugs*. 2021;81(16):1905–13. DOI: 10.1007/s40265-021-01613-y

Сведения об авторах

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 2, 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. Трубевская, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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. Трубевская, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

Information about the authors

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant at the Diagnostic and Treatment Department of the University Clinical Hospital No. 2, 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>

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>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 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>

Гейвандова Наталья Иогановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; консультант гастроэнтерологического отделения, ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница». Контактная информация: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

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>

Киценко Евгений Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского». Контактная информация: kitsenko-surgeon@mail.ru; 119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2». Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru; 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Куркина Ирина Александровна — врач-трансфузиолог высшей категории, заведующая отделением клинической трансфузиологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: kyrkinaia@rambler.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

Меликян Анаит Леоновна — доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: anoblood@mail.ru; 125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Elena N. Bessonova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy, Ural State Medical University; 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>

Natalia I. Geyvandova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University; Consultant, Gastroenterology Department, Stavropol Regional Clinical Hospital. Contact information: ngeyvandova@yandex.ru; 355017, Stavropol, Mira str., 310. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

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>

Evgeniy A. Kitsenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky. Contact information: kitsenko-surgeon@mail.ru; 119991, Moscow, Abrikosovsky lane, 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2. Contact information: nvk-gastro@mail.ru; 350063, Krasnodar, Sedina str., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Irina A. Kurkina — Transfusiologist of the Highest Category, Head of the Department of Clinical Transfusiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: kyrkinaia@rambler.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

Anait L. Melikyan — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Standardization of Treatment Methods for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology. Contact information: anoblood@mail.ru; 125167, Moscow, Novy Zykovsky dr., 4. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Морозов Вячеслав Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, директор, Медицинская компания «Гепатолог». Контактная информация: viacheslavmorozov@yandex.ru; 443063, г. Самара, ул. Сердобская, 36А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>

Хоронько Юрий Владиленович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Контактная информация: khoronko507@gmail.com; 344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Контактная информация: deeva_t_a@staff.sechenov.ru; 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

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, 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>

Viacheslav G. Morozov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Medical Company “Hepatologist”. Contact information: viacheslavmorozov@yandex.ru; 443063, Samara, Serdobskaya str., 36A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>

Yury V. Khoronko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Rostov State Medical University. Contact information: khoronko507@gmail.com; 344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Tatiana A. Deeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru; 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

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, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief 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: 20.03.2024 Принята: 24.05.2024 Опубликована: 30.06.2024
Submitted: 20.03.2024 Accepted: 24.05.2024 Published: 30.06.2024



Correction of Thrombocytopenia before Elective Surgery / Invasive Procedures in Patients with Liver Cirrhosis (Experts' Agreement)

Marina V. Maevskaya^{1,§}, Maria Yu. Nadinskaia^{1,§,*}, Elena N. Bessonova^{2,3}, Natalia I. Geyvandova^{4,5}, Maria S. Zharkova¹, Evgeniy A. Kitsenko⁶, Natalia V. Korochanskaya^{7,8}, Irina A. Kurkina¹, Anait L. Melikyan⁹, Viacheslav G. Morozov¹⁰, Yury V. Khoronko¹¹, Tatiana A. Deeva¹, Kseniya A. Gulyaeva¹, Vladimir T. Ivashkin¹

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

² Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

³ Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

⁵ Stavropol Regional Clinical Hospital, Stavropol, Russian Federation

⁶ Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky, Moscow, Russian Federation

⁷ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁸ Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russian Federation

⁹ National Medical Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

¹⁰ Medical Company "Hepatologist", Samara, Russian Federation

¹¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Introduction. As a result of portal hypertension (sequestration of platelets in an enlarged spleen) and liver failure (decreased production of thrombopoietin in the liver) in liver cirrhosis, thrombocytopenia develops, which is associated with the risk of periprocedural/perioperative bleeding complications. There are still unresolved questions regarding risk stratification of bleeding complications, the prognostic role of thrombocytopenia, as well as the need for treatment of thrombocytopenia and its methods.

Materials and methods. The Russian Scientific Liver Society selected a panel of experts in the field of therapeutic and surgical hepatology, hematology, transfusion medicine to make reasoned statements and recommendations on the issue of treatment of thrombocytopenia before elective surgery / invasive procedures in patients with liver cirrhosis.

Results. Relevant clinical issues were determined based on the PICO principle (patient or population, intervention, comparison, outcome). The Delphi panel made five questions and gave reasoned answers, framed as 'clinical practice recommendations and statements' with evidence-based comments. The questions and statements were based on the results of search and critical analysis of medical literature using keywords in English- and Russian-language databases. The formulated questions could be combined into four categories: bleeding risk stratification, the prognostic value of thrombocytopenia, the necessity and methods of thrombocytopenia drug correction, and bleeding risk reduction.

Conclusions. The results of experts' work are directly related to high-quality management of patients with liver cirrhosis and thrombocytopenia, who have scheduled invasive procedures/surgery. Thus, this recommendations and statements can be used in clinical practice.

Keywords: PICO, thrombocytopenia, hemostasis, bleeding complications, thrombosis, thrombocytopenia correction, thrombopoietin receptor agonists, TPO-RAs, eltrombopag, lusutrombopag, avatrombopag, romiplostim

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

For citation: Maevskaya M.V., Nadinskaia M.Yu., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Melikyan A.L., Morozov V.G., Khoronko Yu.V., Deeva T.A., Gulyaeva K.A., Ivashkin V.T. Correction of Thrombocytopenia before Elective Surgery / Invasive Procedures in Patients with Liver Cirrhosis (Experts' Agreement). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1032-2784>

[§] Marina V. Maevskaya and Maria Yu. Nadinskaia contributed equally to this work and should be considered first co-authors.

Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов)

М.В. Маевская^{1,§}, М.Ю. Надинская^{1,§,*}, Е.Н. Бессонова^{2,3}, Н.И. Гейвандова^{4,5}, М.С. Жаркова¹, Е.А. Киценко⁶, Н.В. Корочанская^{7,8}, И.А. Куркина¹, А.Л. Меликян⁹, В.Г. Морозов¹⁰, Ю.В. Хоронько¹¹, Т.А. Деева¹, 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 «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация

³ ГАУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Российская Федерация

⁵ ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница», Ставрополь, Российская Федерация

⁶ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского», Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация

⁸ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», Краснодар, Российская Федерация

⁹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

¹⁰ Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Российская Федерация

¹¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. В результате портальной гипертензии (секвестрация тромбоцитов в увеличенной селезенке) и печеночной недостаточности (снижение синтеза тромбопоэтина в печени) при циррозе печени развивается тромбоцитопения, которая ассоциирована с риском перипроцедурных/периперационных геморрагических осложнений. На сегодняшний день остаются вопросы по стратификации риска геморрагических осложнений, роли прогностического значения тромбоцитопении, а также необходимости и методам медикаментозной коррекции тромбоцитопении.

Материалы и методы. Российское общество по изучению печени объединило экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии, гематологии, трансфузиологии для вынесения аргументированных рекомендаций и положений по проблеме «Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами».

Результаты. Формулировка актуальных клинических вопросов осуществлялась по принципу PICO (patient or population; intervention; comparison; outcome). Эксперты работали по упрощенному дельфийскому методу, сформулировали пять вопросов и дали на них аргументированные ответы, оформленные как «рекомендации и положения для клинической практики» с комментариями на основе принципов 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: стратификация риска геморрагических осложнений, прогностическое значение тромбоцитопении, необходимость и методы медикаментозной коррекции тромбоцитопении, снижение риска геморрагических осложнений.

Выводы. Результаты работы экспертов имеют прямое отношение к качественному ведению пациентов с циррозом печени и тромбоцитопенией перед плановыми инвазивными процедурами / хирургическими вмешательствами; сформулированные экспертами рекомендации и положения могут использоваться в клинической практике.

Ключевые слова: PICO, тромбоцитопения, гемостаз, геморрагические осложнения, тромбоз, коррекция тромбоцитопении, агонисты рецептора тромбопоэтина, аТПО-р, элтромбопаг, лусутромбопаг, аватромбопаг, ромиплостим

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Маевская М.В., Надинская М.Ю., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Хоронько Ю.В., Деева Т.А., Гуляева К.А., Ивашкин В.Т. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени перед плановыми хирургическими вмешательствами / инвазивными процедурами (соглашение специалистов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1032-2784>

[§] М.В. Маевская и М.Ю. Надинская в равной степени внесли вклад в эту работу и должны считаться первыми соавторами.

Introduction

Liver cirrhosis (LC) is the final stage of chronic liver diseases that is characterized by the development of severe complications and is potentially associated with a high financial burden for the state. The LC complications are based on portal hypertension, which later becomes accompanied by liver failure [1–3].

Clinical manifestations of portal hypertension include splenomegaly and hypersplenism (a decrease in blood counts (particularly platelet counts) due to their sequestration and increased destruction in the spleen) [4, 5]. Another pathophysiological factor of thrombocytopenia in LC patients is a decrease in the production of thrombopoietin (TPO) with reduced liver synthetic function [6–8]. Such etiological factors of liver disease as hepatitis viruses [9, 10], alcohol [11], iron overload [12], as well as the administration of certain medications [13, 14] or the presence of an independent hematologic disorder [15], may contribute to the development of thrombocytopenia via a direct myelosuppressive effect.

Platelets are produced in the bone marrow from megakaryocytes. Thousands of platelets, which play a key role in primary hemostasis, emerge from each megakaryocyte as a result of fragmentation [16–18].

The major regulator of platelet production in the bone marrow, TPO, is mainly produced in the liver, and small amounts of it are produced in the kidney and bone marrow [19–23]. TPO stimulates megakaryocyte differentiation from progenitor cells, megakaryocyte proliferation and acts synergistically with other hematopoietic cytokines such as interleukin-3 (IL-3), IL-11 and stem cell factor (SCF) [24–26]. Experimental studies have shown that in the absence of TPO or its receptor (c-MPL), bone marrow continues platelet production, which indicated the role of other regulators in the thrombopoiesis [27, 28].

Thrombocytopenia is a decrease in peripheral blood platelet count $< 150 \times 10^9/L$. The frequency of LC-associated thrombocytopenia is 56–86 % [2, 29–31]. Thrombocytopenia may be mild (100 to $150 \times 10^9/L$), moderate (50 to $100 \times 10^9/L$), or severe ($< 50 \times 10^9/L$) [32–34]. The frequency of severe thrombocytopenia according to different studies ranges from 1 to 14 % [30, 31, 34, 35], increasing with LC decompensation becomes more severe [31, 36–38].

Because of the extremely low risk of spontaneous bleeding, LC-associated thrombocytopenia usually does not require treatment until the platelet count fall below $20 \times 10^9/L$. The issue

of thrombocytopenia treatment is considered when a patient with LC needs an invasive procedure/surgery. In these circumstances, the risk of periprocedural/perioperative bleeding complications should be assessed and, if necessary, platelet counts, and other blood coagulation factors should be corrected. Patients with LC and severe thrombocytopenia are often denied elective invasive procedure/surgeries due to the lack of unified guidelines on this issue.

This document discusses the prognostic role of thrombocytopenia in the assessment of bleeding risk in LC patients who undergo elective invasive procedures/surgeries, indications and efficacy criteria for different methods of thrombocytopenia treatment in this setting.

Materials and methods

To discuss relevant practical issues regarding “correction of thrombocytopenia before elective surgery/invasive procedures in LC patients” and the development of statements for clinical practitioners, the Russian Scientific Liver Society (RSLS) assigned a panel of experts that included leading specialists of the Russian Federation in the field of therapeutic and surgical hepatology, hematology, and transfusion medicine. A Delphi panel consisted of seven gastroenterologists/hepatologists (M.V. Mayevskaya, M.Yu. Nadinskaia, E.N. Bessonova, N.I. Geyvandova, M.S. Zharkova, N.V. Korochanskaya, V.G. Morozov); two surgeons specializing in portal hypertension surgery (E.A. Kitsenko, Yu.V. Khoronko); one leading hematologist (A.L. Melikyan); one leading transfusion medicine specialist (I.A. Kurkina). Another two certified gastrointestinal specialists worked with literature and prepared the manuscript (T.A. Deeva, K.A. Gulyaeva). Scientific management of the project was carried out by chief freelance specialist gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, President of the RSLS, Academician V.T. Ivashkin.

Before starting their work on the consensus, several experts met in person to discuss the relevance of thrombocytopenia in patients with cirrhosis in clinical practice and summarized their opinion in a publication [39] stating the need to develop a consensus statement on the correction of thrombocytopenia in LC patients before performing elective surgery/invasive procedures.

The experts had several tasks to accomplish while working on this agreement. Specifically, one of them was to stratify the risk of periprocedural (occurring during/after an invasive

procedure) and perioperative (occurring during/after a surgical procedure) bleeding complications in patients with LC based on the literature data and experts' own experience. The other one was to select the threshold platelet count for performing elective surgery/invasive procedures depending on the risk of hemorrhagic events.

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") [40].

Once the questions were formulated, the Delphi panel discussed them online. Some of the questions were modified. The answers to the questions were prepared in the form of recommendations and statements and substantiated. The experts used the simplified Delphi method. The following rules were applied to approve the formulated statements for clinical practitioners: if the statement was approved by less than 50 % of the experts, it was rewritten and resubmitted for discussion and voting according to the Delphi method; if a statement was approved by 50–75 % of the experts, it was improved, discussed, and adopted without a second vote; if a statement was approved by 75–90 % of the experts, it was adopted with comments; if a statement was approved by more than 95 % of the experts, it was adopted without amendments [41].

In total, the experts had four online meetings, three rounds of voting, as well as correspondence and other forms of remote communication (individual and group phone calls). As a result, the experts came to an agreement, i.e. all statements were discussed, adjusted and unanimously approved.

To substantiate the statements, the experts conducted an advanced literature search in the English language using the following keywords: "Procedural Bleeding" OR "Perioperative Bleeding" OR "Surgical risk" OR "Surgical procedures" OR "Haemostasis" OR "Hemostasis" OR "Correction of Haemostatic alterations" OR "Correction of

Hemostatic alterations" OR "Invasive procedures" OR "Thrombocytopenia" OR "Correction of thrombocytopenia" OR "Correction of platelet count" OR "Thrombopoietin" AND "Liver Cirrhosis (LC)" and included all types of studies.

An advanced literature search to include all types of publications was carried out in Russian databases RusMed and eLibrary in the Russian language using the same keywords.

The search of clinical guidelines by keywords was carried out on the electronic resource "Clinical Guidelines Classifier of the Ministry of Health of the Russian Federation". Two documents were found – "Liver cirrhosis and fibrosis" (ID 715¹) and "Immune thrombocytopenia" (ID 699²).

The experts unanimously agreed to use the platelet count thresholds for LC patients that had been developed for patients with immune thrombocytopenia for elective invasive procedures/surgeries in selected clinical situations [42].

The level of evidence was determined based on the criteria of the Oxford Center for Evidence-Based Medicine³ (Tables 1 and 2).

The issues of diagnostics and correction of plasma hemostasis are not covered in this consensus; they are discussed in relevant publications [43–45] as well as federal and local regulatory documents^{4,5}.

Questions and statements, recommendations

How do we stratify the bleeding risk when performing elective surgery / invasive procedures in LC patients?

Statement. Elective surgery/invasive procedures in patients with LC are stratified as low ($\leq 1.5\%$) and high ($> 1.5\%$) bleeding risk. **(LOE – 3, 100 % consensus)**

When performing elective surgery/invasive procedures in any patient cohort, the bleeding risk is assessed depending on the type of the

¹ Clinical guidelines: Liver cirrhosis and fibrosis. 2021. 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: October 27, 2023).

² Clinical guidelines: Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in adults. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/150_2 (date of access: October 27, 2023).

³ Group CLoEW. The Oxford 2011 Levels Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. URL: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence> (date of access: October 27, 2023).

⁴ Methodical guidelines: Perioperative intravenous fluid therapy in adult patients. 2021. Approved by the Presidium of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". URL: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/Files/recomend/MP132.pdf> (date of access: October 27, 2023).

⁵ Methodical guidelines: Perioperative management of adult patients with concomitant liver diseases. 2021. Approved by the Presidium of the All-Russian public organization "Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists". URL: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/Files/recomend/%D0%9C%D0%A0136.pdf> (date of access: October 27, 2023).

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.

Таблица 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	

procedure, technique, operator's experience, number of procedures, presence of congenital coagulation disorders, the influence of systemic factors (anemia, infections, kidney disease, malignancy), medications affecting the hemostasis system, and the ability to control active bleeding if it occurs [44, 46–49].

In patients with LC, the bleeding risk is significantly affected by additional liver disease factors: in particular, impaired synthetic liver function leading to decreased production of pro-coagulants and anticoagulants; thrombocytopenia; portal hypertension; decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure (ACLF) [45, 48, 50–53].

Although the contribution of liver disease-related and non-liver disease-related factors to the risk of periprocedural bleeding is different in each patient with LC, international guidelines and expert opinion classify this risk as low or high (as in patients without LC) [45–48, 54].

Low-risk procedures constitute all procedures whereby major bleeding is expected to occur in $\leq 1.5\%$ of cases and/or, if it occurs, can be easily controlled. Conversely, high-risk procedures have increased risk of bleeding ($> 1.5\%$) and/or, if bleeding occurs, it may be difficult

to manage or result in catastrophic consequences, even if small (e.g., central nervous system bleeding) [45–48, 55] (Tables 3 and 4).

What is the prognostic value of thrombocytopenia in assessing bleeding risk in LC patients during elective surgery/invasive procedures?

Statement. Thrombocytopenia may be one of the bleeding risk factors during elective surgery/invasive procedures in LC patients. **(LOE – 3, 100 % consensus)**

To date, considerable experience has been accumulated in assessing the bleeding risk in LC patients undergoing invasive procedures, and its association with the severity of thrombocytopenia has been studied.

A number of studies have demonstrated that blood platelet counts in patients with LC do not play a significant role in predicting the bleeding risk during the most common hepatic procedures such as abdominal paracentesis [56–59], thoracentesis [60, 61], hepatic venous pressure gradient measurement [62]; esophageal band ligation [63, 64]; transjugular, percutaneous or laparoscopic liver biopsy [61, 65–69].

A study by D.R. Kitchin et al. [70] has shown that during percutaneous liver biopsy the blood platelet count $\geq 25 \times 10^9/L$ and the international normalized ratio (INR) ≤ 2 did not result in increased rates of hemorrhagic complication but did result in a significant decrease in use of fresh frozen plasma and platelet transfusion.

In patients with LC, no association between platelet counts, INR, and the risk of periprocedural bleeding during other procedures has been found either: central lines insertion [61, 71], colonoscopy with polypectomy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography and papillosphincterotomy [72, 73], dental extraction with the possibility of local hemostatic measures [74], multiple dental extractions (10 or more) during preparation for liver transplantation [75].

Similar data were obtained in the recently published large multicenter international prospective study ROC-BLeeD [76]. Platelet counts did not affect the risk of hemorrhagic events in 3006 most common endoscopic, percutaneous, vascular, and dental procedures of low and high risk of hemorrhage in 1187 patients with LC, of whom 57.1 % had Child – Pugh Class C [76].

However, other studies have reported an increased risk of periprocedural bleeding in patients with LC and severe thrombocytopenia. Thus, in one of the largest studies – HALT-C [49] during which 2740 percutaneous liver biopsies were performed in patients with severe fibrosis/compensated LC (Child – Pugh score ≤ 7), thrombocytopenia (50 to $60 \times 10^9/L$) was a risk factor for periprocedural bleeding (hemoperitoneum, subcapsular hematoma, hemobilia, hemothorax).

In two other studies, a platelet counts $< 50 \times 10^9/L$ was a risk factor for hemoperitoneum in patients with LC and hepatocellular carcinoma (HCC) after radiofrequency ablation (RFA) [77, 78] and intestinal bleeding after colon polypectomy [72].

In a study by N. Cocero et al. [79], severe thrombocytopenia ($\leq 40 \times 10^9/L$) and INR > 2.5 were found to be risk factors for bleeding after oral surgery. In another study by J.B. Medina et al. [80], intraoperative bleeding during dental extraction in patients with LC was associated with thrombocytopenia ($p = 0.026$), but patients with platelet counts $> 16 \times 10^9/L$ and INR < 3 needed no previous blood transfusion, with local measures being enough to manage haemorrhagic events.

A study by S.A. McCluskey et al. [81] identified seven independent predictors of massive transfusions for liver transplantation, including platelet counts $\leq 70 \times 10^9/L$.

In general surgery, the most common procedure is cholecystectomy. The risk of gallstone in LC patients is 2–4 times higher than the population risk and increases and increases with decompensation of cirrhosis [82–84]. A study by L. Perkins et al. [85] has shown that platelet counts $< 150 \times 10^9/L$ and INR > 1.2 were associated with an increased risk of complications after cholecystectomy, including anemia, coagulopathy and use of blood products. These same complications were more likely to develop in patients with Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score > 8 [85]. Similar data were obtained in a study by G. Currò et al. [86]: perioperative hemorrhagic events during laparoscopic cholecystectomy were more frequently observed in patients with decompensated LC (Child – Pugh Class C). The data of these and other studies [87–90] indicate a significant influence of the degree of LC decompensation on the risk of perioperative hemorrhagic events.

A recently published narrative review by The Italian Association for the Study of the Liver (AISF) and The Italian Society of Internal Medicine (SIMI) [91] studied the relationship between severe thrombocytopenia and the risk of periprocedural bleeding in LC patients during elective surgery/invasive procedures such as liver biopsy, abdominal paracentesis, invasive endoscopic procedures, thermal tumor ablation, and liver surgery. The authors of the review concluded that it is difficult to determine a target platelet count that can be a reliable risk factor of periprocedural bleeding risk [91].

How can we determine the true blood platelet count in patients with LC and severe thrombocytopenia using an automated hematology analyzer?

Recommendation. To exclude pseudothrombocytopenia in patients with LC and severe thrombocytopenia ($< 50 \times 10^9/L$), according to the study of a complete blood count on an automated hematology analyzer, a blood sample should be taken into the sodium citrate tube and the platelet count should be evaluated again using an automated hematology analyzer.

(LOE – 3, strong recommendation, 100 % consensus)

In clinical practice, the clinician may encounter false thrombocytopenia or pseudothrombocytopenia when using an automated hematology analyzer. This phenomenon occurs *in vitro* and is

characterized by platelet clumping due to naturally occurring antiplatelet antibodies that is exposed by the ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) anticoagulant used for routine blood sample collections [42, 92].

The use of sodium citrate tube prevents this event and helps determine the true platelet count on an automated hematology analyzer; other blood cells are not evaluated in this case.

It is not appropriate to study platelets' function tests (aggregation or adhesion) in patients with LC in routine clinical practice, whereas the results are distorted due to thrombocytopenia and do not predict the risk of bleeding and/or thrombosis. It should be noted that even severe thrombocytopenia may be accompanied by a change in their properties toward increased prothrombotic potential due to elevated level of von Willebrand factor and reduced level of ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin-like domains, member 13) in patients with LC [93, 94].

How do clinical outcomes change when severe thrombocytopenia ($< 50 \times 10^9/L$) is corrected before elective surgery / invasive procedures in patients with LC?

Statement. The use of thrombopoietin receptor agonists (TPO-RAs) (in the Russian Federation, avatrombopag is approved for use) in patients with LC and severe ($< 50 \times 10^9/L$) thrombocytopenia before performing elective surgery/invasive procedures increase platelet counts, decrease periprocedural/perioperative bleeding and the need for platelet transfusion for these complications with a safety comparable to placebo. **(LoE – 1, 100 % consensus)**

For many years, thrombocytopenia could only be corrected before invasive procedures/surgery by platelet transfusion.

Current guidelines of international professional organizations that are based on the analysis of a large number of clinical studies, specify that platelet transfusion before invasive procedures/surgery no effect on the risk of periprocedural bleeding [44, 48, 70, 76, 95]. Furthermore, the PROC-BLeeD study found that prophylactic platelet transfusion (more often for patients with severe thrombocytopenia) increased the risk of periprocedural bleeding in patients with LC undergoing various invasive procedures compared with those who had not received transfusions (6.5 % vs. 2.2 %; $p = 0.024$) [76]. In the

same study, prophylactic plasma transfusion had a similar effect: patients with LC had a high risk of periprocedural bleeding (9.7 % vs. 2.1 %; $p < 0.001$) [76], and similar findings have been reported elsewhere [95–97].

Undoubtedly, platelet transfusion remains a salvage procedure in patients with LC and severe thrombocytopenia if emergency procedures are required or in case of perioperative bleeding [43]. It should be taken into account, that transfused platelets have a short life span (3–4 days), which becomes even shorter in patients with LC due to sequestration of transfused platelets by their enlarged spleen [8, 34, 43, 98, 99]. Blood transfusion can be complicated by severe reactions such as acute lung injury [100–103], circulatory overload [100–103], allergic and anaphylactic transfusion reactions [104–105], acute hemolytic transfusion reactions [104, 106], and septic transfusion reactions [104, 107, 108].

Currently, TPO-RAs are used as an alternative option to correct severe ($< 50 \times 10^9/L$) thrombocytopenia before elective surgery/invasive procedures. These drugs were originally developed to treat patients with immune thrombocytopenia [109]. In patients with chronic liver diseases, TPO-RAs produce a replacement effect in the setting of decreased TPO production [110].

Binding of a ligand (TPO or TPO-RA) to the TPO receptor (c-MPL) on the megakaryocyte causes a conformational change of the receptor, resulting in downstream activation of various signaling pathways, including JAK2/STAT5 (Janus kinase 2/Signal transducers and activators of transcription 5), PI3K/AKT (Phosphatidylinositol-3 kinase/Serine-threonine protein kinase also known as protein kinase B), ERK (Extracellular signal-regulated kinase). This leads to increased maturation rate, and increased number, size, and ploidy of megakaryocytes, as well as decreased apoptosis, and ultimately increased platelet production [109, 111, 112].

Several recently published randomized placebo-controlled trials (RCTs) have evaluated the efficacy of second-generation non-peptide TPO-RAs for the correction of thrombocytopenia in patients with LC before elective surgery/invasive procedures: eltrombopag, avatrombopag, and lusutrombopag [113–119].

The results of the ELEVATE study [119] demonstrated the efficacy of eltrombopag in elective surgery/invasive procedures: the proportion of patients not requiring perioperative platelet transfusion was 72 % in the eltrombopag group in comparison with 19 % in the placebo group

($p < 0.001$); no differences in the incidence of perioperative bleeding were observed between the groups. However, serious adverse events were reported during the study: six patients in the eltrombopag group developed portal vein thrombosis (versus one in the placebo group), which led to premature termination of the study. This resulted in refusal of marketing authorization for eltrombopag for the treatment of severe thrombocytopenia in LC patients [119].

The efficacy of avatrombopag in the correction of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease before performing elective surgery/invasive procedures was evaluated in an international multicenter ADAPT program, which combined similarly designed phase 3 RCTs ADAPT-1 and ADAPT-2 [113, 114]. Adult patients with chronic liver disease (MELD ≤ 24) and severe thrombocytopenia were stratified into two groups: the first included patients with platelet counts $< 40 \times 10^9/L$, and the second included patients with platelet counts between 40 and $50 \times 10^9/L$. The dose of avatrombopag in Group 1 and Group 2 was 60 mg/day and 40 mg/day, respectively, and the duration of treatment was 5 days. Elective surgery/invasive procedures were scheduled 5–8 days after the last dose of the study drug or placebo.

The integrated analysis of pooled data from two studies (ADAPT) showed that platelet counts on procedure day were $\geq 50 \times 10^9/L$ in the majority of patients (77.6 %) treated with avatrombopag vs. 15.8 % in the placebo group ($p < 0.0001$) [114]. The maximum platelet count was reached by days 5–8 at the end of avatrombopag administration and returned to baseline values within a month. Avatrombopag was significantly more effective than placebo in reducing the need for platelet transfusions: 75.8 % vs. 31.7 % ($p < 0.0001$) [114].

Subgroup analysis showed that avatrombopag was equally effective in both low and high bleeding risk of invasive procedures/surgeries. The ADAPT program assessed the risk of bleeding during the following procedures: abdominal paracentesis; thoracocentesis; esophagogastroduodenoscopy (EGD) with a biopsy, variceal banding, or sclerotherapy; colonoscopy with a biopsy, polypectomy; bronchoscopy with a biopsy; liver, kidney biopsy; treatment of HCC (ethanol ablation, RFA, chemoembolization); vascular procedures (catheterization, transjugular intrahepatic portosystemic shunt); biliary interventions; nephrostomy tube placement; laparoscopic interventions; dental procedures [113, 114].

The efficacy of avatrombopag was not affected by the patient's sex, age, race, disease etiology, MELD score, and Child – Pugh class [113, 114]. The safety was similar to that of placebo: the overall incidence of serious treatment-emergent adverse events was 7.3 % in the avatrombopag group and 9 % in the placebo group ($p > 0.05$) [114].

The efficacy of avatrombopag in patients with chronic liver diseases/LC before performing elective surgery/invasive procedures (EGD with a biopsy, variceal banding; colonoscopy with a biopsy, polypectomy; liver biopsy; sigmoidoscopy; inguinal or umbilical hernia repairs; abdominal paracentesis; RFA for HCC; vascular catheterization; cervical epidural injection; endometrial curette; LIII–LIV microdissection; dental procedures) was assessed in a phase 4 observational cohort study [115]. In real-world clinical practice, the administration of avatrombopag according to the regimen described in the ADAPT program was well tolerated and resulted in an increased platelet count, with a mean change in platelet count from baseline to procedure day of $41.1 \times 10^9/L$, and was characterized by a high proportion of patients (98 %) who did not require platelet transfusion after baseline and up to 7 days following procedure; no thromboembolic events or deaths were reported [115].

The data demonstrating the efficacy and safety of lusutrombopag (which is not approved for use in the Russian Federation) in patients with LC and severe thrombocytopenia before elective surgery/invasive procedures were obtained during two multinational multicenter phase 3 RCTs L-PLUS 1 and L-PLUS 2 (the profile of procedures was similar to that in the ADAPT program) [116, 117]. In these studies, adult patients with chronic liver disease and severe thrombocytopenia ($< 50 \times 10^9/L$) were randomized to receive lusutrombopag 3 mg or placebo once daily for 4–7 days; invasive procedures/surgeries were performed 2–5 days after the end of treatment. Another multicenter phase 2b RCT evaluated the efficacy of lusutrombopag for bleeding prophylaxis in patients with chronic liver disease, HCC, and platelet counts $< 50 \times 10^9/L$ prior to percutaneous RFA [120].

The data of these three studies are combined in a systematic review and meta-analysis by M.E. Orme et al. [121]. Patients treated with lusutrombopag were significantly more likely to respond to treatment compared with the placebo group (risk ratio (RR) of an increase in platelet counts on the procedure day $\geq 50 \times 10^9/L$ and

platelet counts $\geq 20 \times 10^9/L$ from baseline at any time during the study was 6.39; 95 % confidence interval (95 % CI): 3.69–11.07; $p < 0.0001$). The proportion of patients who did not require platelet transfusion and rescue therapy for bleeding for up to 7 days after the procedure was greater in the group of patients receiving lusutrombopag than in the placebo group (RR – 3.42; 95 % CI: 1.86–6.26; $p = 0.0001$). The risk of a bleeding event of any type was significantly lower for lusutrombopag compared to placebo (RR – 0.55; 95 % CI: 0.32–0.95; $p = 0.03$); no significant differences in the rates of thrombosis were observed between lusutrombopag and placebo (RR – 0.79; 95 % CI: 0.19–3.24; $p = 0.74$) [121].

In a systematic review and a meta-analysis by P.D. Rose a pooled data on the efficacy of all three above mentioned TPO-RAs (eltrombopag, avatrombopag, and lusutrombopag) has been conducted [122]. This study included six RCTs conducted in a total of 1,229 patients with LC and severe thrombocytopenia who underwent elective surgery/invasive procedures. The use of TPO-RAs was associated with a statistically significant increase in platelet counts: the weighted mean difference in platelet counts between the baseline level and the maximum level before the procedure was $35.6 \times 10^9/L$ (95 % CI: 28.6–42.7) and was statistically significantly higher in the TPO-RA group ($p < 0.01$); and an 88 % decrease in the risk of platelet transfusion in the periprocedural period: the odds ratio (OR) was 0.12 (95 % CI: 0.08–0.17; $p < 0.001$). The safety of TPO-RAs was similar to that in the placebo group in terms of the number of adverse events (OR – 0.87; 95 % CI: 0.47–1.62; $p = 0.66$) including thrombotic events [122]. This is important for clinical practice given the twofold increase in the risk of venous thromboembolism in hospitalized patients with chronic liver disease compared with patients without liver disease [123].

In the Russian Federation, the second-generation peptide TPO-RA (romiplostim) is approved for use only for the treatment of immune thrombocytopenia. Several small, single-center, non-comparative studies have been published in which this product was used to treat thrombocytopenia in patients with chronic liver disease/LC. Subcutaneous administration of romiplostim at an average dose of 2–2.5 mg/kg once weekly resulted in an increase in platelet counts (with the change from $39 \times 10^9/L$ to $117 \times 10^9/L$) 12 to 18 days, on average, after the first dosing and was characterized by a high proportion of patients who did not require platelet transfusion.

No significant thromboembolic events were reported in these studies [124–126].

Further research is needed to evaluate the effect of TPO-RAs prior to major surgeries (head and neck surgery, open thoracic surgery, laparotomy, organ resection/removal/transplantation) to assess the effect on the number of clinically significant bleeding events, hospital and long-term mortality rates, length of hospital stay, and quality of life.

What platelet counts are associated with lower risks of hemorrhagic events when performing elective surgery / invasive procedures in LC patients?

Recommendation. When preparing for elective surgery/invasive procedures in LC patients, the recommended platelet count depends on the risk and the type of the procedure (Tables 3, 4). **(LOE – 3, weak recommendation, 100 % consensus)**

Severe thrombocytopenia in patients with LC is one of the risk factors for hemorrhagic complications when performing surgery/invasive procedures, and treatment with TPO-RAs is associated with higher platelet counts, lower risk of periprocedural bleeding, and lower need for platelet transfusions for the treatment of periprocedural hemorrhagic events. Therefore, there is the question whether severe thrombocytopenia should be treated for the achievement of the required platelet count before performing elective surgery/invasive procedures. This should be decided on a case-by-case basis, taking into account patient characteristics and all factors that influence the procedure-related bleeding risk.

According to the guidelines of the American Gastroenterological Association (AGA) [102] and the American College of Gastroenterology (ACG) [127], the All-Russian Public Organization “Federation of Anesthesiologists and Reanimatologists” (FAR), the National Association of experts on thrombosis, clinical hemostasiology and hemorheology (NATH) [43], correction of thrombocytopenia in patients with LC and/or hepatic failure to prevent periprocedural bleeding is recommended if the platelet count is $< 50 \times 10^9/L$ before elective surgery/invasive procedures associated with a high risk of bleeding.

Prophylactic platelet transfusion to LC patients may be considered only if no other options for the treatment of severe thrombocytopenia

(< $50 \times 10^9/L$) are available to prevent periprocedural bleeding during the procedures associated with a high risk of hemorrhagic events [102, 128].

In a study by R. Rai et al. [129], it was recommended to evaluate the platelet counts in patients with LC preparing for elective procedures, and to use prophylactic platelet transfusion directly before the surgery in the following cases: when performing procedures with an intermediate risk of bleeding in patients with a platelet count of < $50 \times 10^9/L$ and when performing procedures with a high risk of bleeding in patients with a platelet count of < $100 \times 10^9/L$.

In routine cases, when preparing patients with severe (< $50 \times 10^9/L$) thrombocytopenia for elective surgery/invasive procedures associated with a high risk of bleeding (> 1.5 %), prophylactic platelet transfusion should be replaced with the use of second-generation TPO-RAs (avatrombopag in the Russian Federation) as these drugs are superior over platelet transfusion for the following reasons: they are administered orally; they do not require the patient to be in a medical facility; they increase platelet counts in the patient's blood for a longer period of time compared to platelet transfusions; they have a good safety profile (the number of adverse events is

comparable to the placebo group) and are not associated with an increased risk of thrombotic events [113, 114, 130].

Based on the results of the literature review and their own experience, the experts prepared Tables 3 and 4, which define the recommended threshold platelet count for each intervention according to the stratified risk (low, high) of hemorrhagic events during elective surgery/invasive procedures in patients with LC.

Conclusion

The statements and recommendations in this document have been prepared by experts in the management of patients with LC and its major complications in clinical practice. The experts are experienced in research of thrombocytopenia and its role in the development of hemorrhagic complications in LC patients and are qualified in evaluating the respective diagnostic tests and therapeutic options. The statements have been approved by the chief freelance gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, President of the Russian Scientific Liver Society and can be recommended for use by a wide range of clinical practitioners.

Table 3. Recommended minimum threshold platelet concentration during elective surgery in patients with cirrhosis depending on the risk of bleeding

Anatomical region	Examples of surgeries		Minimum threshold platelet concentration, $\times 10^9/\mu\text{L}$
	High risk of bleeding ($> 1,5\%$)		
Head and neck	<ul style="list-style-type: none"> • Surgeries on the central nervous system and brain • Thyroid surgeries • All variants of cervical lymph node dissection • Tonsillectomy 	<ul style="list-style-type: none"> • Maxillotomy • Septoplasty • Reposition of nasal bones • Submucosal vasotomy of the inferior turbinates • Open ophthalmic surgeries 	≥ 100
Thorax	<ul style="list-style-type: none"> • Thymectomy • Lung surgeries • Surgeries for mediastinal tumors 	<ul style="list-style-type: none"> • Video-assisted mediastinal lymphadenectomy 	
Abdomen, retroperitoneum, rectum	<ul style="list-style-type: none"> • All types of interventions on the liver, gall bladder, bile ducts • Gastric resection/gastrostomy • Resection of the small/large intestine; enterostomy/colostomy • Pancreatic resection • Splenectomy 	<ul style="list-style-type: none"> • Surgical treatment of inguinal, femoral and other hernias • Low anterior rectal resection • Rectal extirpation • Hemorrhoidectomy • Surgeries on the adrenal gland 	
Kidneys, urinary tract, pelvic organs	<ul style="list-style-type: none"> • Nephrotomy/nephrectomy/nephrostomy • Bladder resection/cystectomy • Salpingectomy/salpingoophorectomy • Caesarean section 	<ul style="list-style-type: none"> • Cystostomy • Removal of ovarian cyst • Artificial termination of pregnancy (abortion) 	
Musculoskeletal system	<ul style="list-style-type: none"> • Endoprosthetics of intervertebral discs; hip, knee and other joints 	<ul style="list-style-type: none"> • Osteosynthesis with titanium plate 	
Maxillofacial region	<ul style="list-style-type: none"> • Osteosynthesis of the upper/lower jaw • Complex tooth extraction • Surgeries on the temporomandibular joint 	<ul style="list-style-type: none"> • Dental implantation with osteoplasty (bone grafting, sinus lift, bone augmentation) 	
Low risk of bleeding ($\leq 1,5\%$)			
Abdomen, rectum, perianal area	<ul style="list-style-type: none"> • Ligation of hemorrhoids • Operations for rectal fissures 	<ul style="list-style-type: none"> • Operations for rectal fistulas • Excision of the epithelial coccygeal duct 	≥ 80
Musculoskeletal system	<ul style="list-style-type: none"> • Arthroscopic plastic surgery of the knee ligaments 		
Maxillofacial region	<ul style="list-style-type: none"> • Simple tooth extraction and other minor dental surgeries 		≥ 50

Table 4. Recommended minimum threshold platelet concentration for elective invasive procedures in patients with cirrhosis depending on the risk of bleeding

Procedure	Examples of invasive procedures		Minimum threshold platelet concentration, $\times 10^9/\text{л}$
	High risk of bleeding ($> 1,5\%$)		
Percutaneous/ Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Neuraxial methods of analgesia/anesthesia (catheterization of the epidural space, regional epidural or spinal anesthesia and others) 		≥ 100
Percutaneous/ Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Intraoperative needle biopsy of solid organs (including liver) • Laparoscopic biopsy • Ultrasound-guided prostate biopsy • Intrathoracic organ biopsy • Intraocular procedures/injections • Intra-articular injections 	<ul style="list-style-type: none"> • Puncture decompression of intervertebral discs • Drainage of abscesses of various locations • Radiofrequency catheter/percutaneous ablation 	≥ 80
Percutaneous/ Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Transjugular intrahepatic portosystemic shun • Angiography/coronary angiography/venography with intervention 	<ul style="list-style-type: none"> • Transhepatic arterial chemoembolization or radioembolization 	≥ 50
Endoscopic	<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopic removal of polyps from the intestine, female genital organs (> 2 polyps, size ≥ 1 cm) • Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with papillosphincterotomy • Endoscopic ultrasound with fine needle aspiration 	<ul style="list-style-type: none"> • Balloon enteroscopy • Therapeutic bronchoscopy • Endoscopic dilatation of stricture or mucosal resection • Percutaneous endoscopic gastrostomy placement • Cystogastrostomy • Endoscopic sclerotherapy 	≥ 80
Low risk of bleeding ($\leq 1,5\%$)			
Percutaneous/ Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Lumbar puncture • Skin biopsy / removal of skin tumors • Installation/removal of central catheter 	<ul style="list-style-type: none"> • Transjugular measurement of hepatic venous pressure gradient (with liver biopsy) • Diagnostic coronary angiography and right heart catheterization 	≥ 50
Endoscopic	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic endoscopy and standard ligation of varicose veins of the esophagus and stomach • Colonoscopy (with mucosal biopsy, 1 polyp < 1 cm in diameter) • Enteroscopy • Capsule endoscopy 	<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopic retrograde cholangiopancreatography without papillosphincterotomy • Endoscopic ultrasound examination • Transesophageal echocardiography 	
Percutaneous/ Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Laparocentesis • Thoracentesis • Drainage of the pleural, abdominal cavity • Replacement of drainage catheter 	<ul style="list-style-type: none"> • Catheterization of the ureter • Installation of a vena cava filter • Diagnostic venography 	≥ 30
Dental	<ul style="list-style-type: none"> • Local anesthesia 	<ul style="list-style-type: none"> • Sanitation of the oral cavity (treatment of caries, removal of plaque, deep cleaning of teeth and other therapeutic procedures) 	

Members of the Expert Group

Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Zharkova M.S., Kitsenko E.A., Korochanskaya N.V., Kurkina I.A., Maevskaya M.V., Melikyan A.L., Morozov V.G., Nadin-skaya M.Yu., Khoronko Yu.V.

Work with literature sources and text

Gulyaeva K.A., Deeva T.A.

Scientific Project Director

Ivashkin V.T.

Состав экспертной группы

Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Жаркова М.С., Киценко Е.А., Корочанская Н.В., Куркина И.А., Маевская М.В., Меликян А.Л., Морозов В.Г., Надинская М.Ю., Хоронько Ю.В.

Работа с литературой и текстом

Гуляева К.А., Деева Т.А.

Научный руководитель проекта

Ивашкин В.Т.

References / Литература

- Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V. 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
- Yoshiji H., Nagoshi S., Akahane T., Asaoka Y., Ueno Y., Ogawa K., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol*. 2021;56(7):593–619. DOI: 10.1007/s00535-021-01788-x
- Ufere N.N., Satapathy N., Philpotts L., Lai J.C., Serper M. Financial burden in adults with chronic liver disease: A scoping review. *Liver Transpl*. 2022;28(12):1920–35. DOI: 10.1002/lt.26514
- Iwakiri Y. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 2014;18(2):281–91. DOI: 10.1016/j.cld.2013.12.001
- Lingas E.C. Hematological abnormalities in cirrhosis: A narrative review. *Cureus*. 2023;15(5):e39239. DOI: 10.7759/cureus.39239
- Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017;37(6):778–93. DOI: 10.1111/liv.13317
- Lu Y., Yee Lau W., Wu H., Han X., Gong X., Liu N., et al. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med* (Maywood). 2017;242(7):744–9. DOI: 10.1177/1535370217693113
- Nilles K.M., Flamm S.L. Thrombocytopenia in chronic liver disease: New management strategies. *Clin Liver Dis*. 2020;24(3):437–51. DOI: 10.1016/j.cld.2020.04.009
- Zeldis J.B., Mugishima H., Steinberg H.N., Nir E., Gale R.P. In vitro hepatitis B virus infection of human bone marrow cells. *J Clin Invest*. 1986;78(2):411–7. DOI: 10.1172/JCI112591
- Klco J.M., Geng B., Brunt E.M., Hassan A., Nguyen T.D., Kreisel F.H., et al. Bone marrow biopsy in patients with hepatitis C virus infection: Spectrum of findings and diagnostic utility. *Am J Hematol*. 2010;85(2):106–10. DOI: 10.1002/ajh.21600
- Ballard H.S. Hematological complications of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1989;13(5):706–20. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1989.tb00408.x
- Brissot P., Pietrangelo A., Adams P.C., de Graaff B., McLaren C.E., Loréal O. Haemochromatosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18016. DOI: 10.1038/nrdp.2018.16
- Mitta A., Curtis B.R., Reese J.A., George J.N. Drug-induced thrombocytopenia: 2019 Update of clinical and laboratory data. *Am J Hematol*. 2019;94(3):E76–8. DOI: 10.1002/ajh.25379
- Bakchoul T., Marini I. Drug-associated thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018;2018(1):576–83. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.576
- Koschade S.E., Moser L.M., Sokolovskiy A., Michael F.A., Serve H., Brandts C.H., et al. Bone marrow assessment in liver cirrhosis patients with otherwise unexplained peripheral blood cytopenia. *J Clin Med*. 2023;12(13):4373. DOI: 10.3390/jcm12134373
- Machlus K.R., Italiano J.E. Jr. The incredible journey: From megakaryocyte development to platelet formation. *J Cell Biol*. 2013;201(6):785–96. DOI: 10.1083/jcb.201304054
- Tavassoli M. Megakaryocyte-platelet axis and the process of platelet formation and release. *Blood*. 1980;55(4):537–45.
- Thon J.N., Italiano J.E. Platelet formation. *Semin Hematol*. 2010;47(3):220–6. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2010.03.005
- de Sauvage F.J., Hass P.E., Spencer S.D., Malloy B.E., Gurney A.L., Spencer S.A., et al. Stimulation of megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis by the c-Mpl ligand. *Nature*. 1994;369(6481):533–8. DOI: 10.1038/369533a0
- Sungaran R., Markovic B., Chong B.H. Localization and regulation of thrombopoietin mRNA expression in human kidney, liver, bone marrow, and spleen using in situ hybridization. *Blood*. 1997;89(1):101–7.
- Nomura S., Ogami K., Kawamura K., Tsukamoto I., Kudo Y., Kanakura Y., et al. Cellular localization of thrombopoietin mRNA in the liver by in situ hybridization. *Exp Hematol*. 1997;25(7):565–72.
- Peck-Radosavljevic M., Wichlas M., Zacherl J., Stiegler G., Stohlawetz P., Fuchsjäger M., et al. Thrombopoietin induces rapid resolution of thrombocytopenia after orthotopic liver transplantation through increased platelet production. *Blood*. 2000;95(3):795–801.
- Stoffel R., Wiestner A., Skoda R.C. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: Evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. *Blood*. 1996;87(2):567–73.
- Kaushansky K. Thrombopoiesis. *Semin Hematol*. 2015;52(1):4–11. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.10.003
- Broudy V.C., Lin N.L., Kaushansky K. Thrombopoietin (c-mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor, and interleukin-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy in vitro. *Blood*. 1995;85(7):1719–26.
- Wei P. Thrombopoietin factors. *Cancer Treat Res*. 2011;157:75–93. DOI: 10.1007/978-1-4419-7073-2_5
- Choi E.S., Nichol J.L., Hokom M.M., Hornkoil A.C., Hunt P. Platelets generated in vitro from proplatelet-displaying human megakaryocytes are functional. *Blood*. 1995;85(2):402–13.
- Ito T., Ishida Y., Kashiwagi R., Kuriya S. Recombinant human c-Mpl ligand is not a direct stimulator of proplatelet formation in mature human megakaryocytes. *Br J Haematol*. 1996;94(2):387–90. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1996.d01-1813.x
- Giannini E.G. Review article: Thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment op-

- tions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(8):1055–65. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02889.x
30. Giannini E., Botta F., Borro P., Rizzo D., Romagnoli P., Fasoli A., et al. Platelet count/spleen diameter ratio: Proposal and validation of a non-invasive parameter to predict the presence of oesophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Gut.* 2003;52(8):1200–5. DOI: 10.1136/gut.52.8.1200
 31. Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.Э., Королева Д.И., Ивашкин В.Т. Причины отсутствия тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени и тромбозом воротной вены: исследование «случай – контроль». *Альманах клинической медицины.* 2023;51(4):207–17. [Nadinskaia M.Y., Kodzoeva K.B., Gulyaeva K.A., Khen M.E., Koroleva D.I., Ivashkin V.T. Causes for the absence of thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis: A case-control study. *Almanac of Clinical Medicine.* 2023;51(4):207–17. (In Russ.)]. DOI: 10.18786/2072-0505-2023-51-025
 32. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in liver disease. *Can J Gastroenterol.* 2000;14(Suppl D):60–6. DOI: 10.1155/2000/617428
 33. Buckley M.F., James J.W., Brown D.E., Whyte G.S., Dean M.G., Chesterman C.N., et al. A novel approach to the assessment of variations in the human platelet count. *Thromb Haemost.* 2000;83(3):480–4.
 34. Afhdal N., McHutchison J., Brown R., Jacobson I., Manns M., Poordad F., et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):1000–7. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009
 35. Scharf R.E. Thrombocytopenia and hemostatic changes in acute and chronic liver disease: Pathophysiology, clinical and laboratory features, and management. *J Clin Med.* 2021;10(7):1530. DOI: 10.3390/jcm10071530
 36. Wang C.S., Yao W.J., Wang S.T., Chang T.T., Chou P. Strong association of hepatitis C virus (HCV) infection and thrombocytopenia: implications from a survey of a community with hyperendemic HCV infection. *Clin Infect Dis.* 2004;39(6):790–6. DOI: 10.1086/423384
 37. Giannini E.G., Botta F., Borro P., Dulbecco P., Testa E., Mansi C., et al. Application of the platelet count/spleen diameter ratio to rule out the presence of oesophageal varices in patients with cirrhosis: A validation study based on follow-up. *Dig Liver Dis.* 2005;37(10):779–85. DOI: 10.1016/j.dld.2005.05.007
 38. Bashour F.N., Teran J.C., Mullen K.D. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(10):2936–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x
 39. Маевская М.В., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Куценко Е.А., Корочанская Н.В., Морозов В.Г. и др. Роль тромбоцитопении в клинической практике ведения пациентов с циррозом печени: мнение экспертов в области терапевтической и хирургической гепатологии. *Медицинский совет.* 2022;16(23):142–7. [Maevskaya M.V., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., Korochanskaia N.V., Morozov V.G., et al. The role of thrombocytopenia in the clinical management of patients with liver cirrhosis: Opinion of experts in therapeutic and surgical hepatology. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(23):142–7. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-2
 40. Huang X., Lin J., Demner-Fushman D. Evaluation of PICO as a knowledge representation for clinical questions. *AMIA Annu Symp Proc.* 2006;2006:359–63.
 41. Надинская М.Ю., Маевская М.В., Бакулин И.Г., Бессонова Е.Н., Буверов А.О., Жаркова М.С. и др. Диагностическое и прогностическое значение гипергаммониемии у пациентов с циррозом печени, печеночной энцефалопатией и саркопенией (соглашение специалистов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2024;34(1):85–100. [Nadinskaia M. Yu., Maevskaya M.V., Bakulin I.G., Bessonova E.N., Bueverov A.O., Zharkova M.S., et al. 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. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-85-100
 42. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B., Chong B.H., Cooper N., Gernsheimer T., et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
 43. Заболотских И.Б., Синьков С.В., Лебединский К.М., Буланов А.Ю., Ройтман Е.В. Периоперационное ведение пациентов с нарушениями системы гемостаза. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;1:58–81. [Zabolotskikh I.B., Sinkov S.V., Lebedinskii K.M., Bulanov A. Yu., Roitman E.V. Perioperative management of patients with hemostasis system disorders. *Russian Journal of Anesthesiology and Reanimatology.* 2018;1:58–81. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/anaesthesiology201801-02158
 44. 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 prevention and management of bleeding and thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2022;76(5):1151–84. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.09.003
 45. Маевская М.В., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т., Бессонова Е.Н., Гейвандова Н.И., Куценко Е.А. и др. Диагностика расстройств в системе коагуляции, оценка риска геморрагических осложнений при циррозе / заболеваниях печени тяжелого течения по глобальным скрининговым тестам системы гемостаза и принципы их коррекции: методические рекомендации. *Медицинский совет.* 2022;16(15):70–82. [Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Ivashkin V.T., Bessonova E.N., Geyvandova N.I., Kitsenko E.A., et al. Diagnosis of disorders in the coagulation system, assessment of the risk of hemorrhagic complications in severe cirrhosis/liver diseases according to global screening tests of the hemostasis system and principles for their correction: Guidelines. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2022;(15):70–82. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-15-70-82
 46. Baron T.H., Kamath P.S., McBane R.D. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. *N Engl J Med.* 2013;368(22):2113–24. DOI: 10.1056/NEJMra1206531
 47. Patel I.J., Rahim S., Davidson J.C., Hanks S.E., Tam A.L., Walker T.G., et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the periprocedural management of thrombotic and bleeding risk in patients undergoing percutaneous image-guided interventions – Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol.* 2019;30(8):1168–84.e1. DOI: 10.1016/j.jvir.2019.04.017
 48. Northrup P.G., Garcia-Pagan J.C., Garcia-Tsao G., Intagliata N.M., Superina R.A., Roberts L.N., et al. Vascular liver disorders, portal vein thrombosis, and procedural bleeding in patients with liver disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2021;73(1):366–413. DOI: 10.1002/hep.31646
 49. Seeff L.B., Everson G.T., Morgan T.R., Curto T.M., Lee W.M., Ghany M.G., et al. Complication rate of percutaneous liver biopsies among persons with advanced chronic liver disease in the HALT-C trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(10):877–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.03.025
 50. Blasi A., Patel V.C., Adelmeijer J., Azarian S., Hernandez Tejero M., Calvo A., et al. Mixed fibrinolytic phenotypes in decompensated cirrhosis and acute-on-chronic liver failure with hypofibrinolysis in those with complications and poor survival. *Hepatology.* 2020;71(4):1381–90. DOI: 10.1002/hep.30915

51. Premkumar M., Saxena P., Rangegowda D., Baweja S., Mirza R., Jain P., et al. Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: An observational cohort study. *Liver Int*. 2019;39(4):694–704. DOI: 10.1111/liv.14034
52. Fisher C., Patel V.C., Stoy S.H., Singanayagam A., Adelmeijer J., Wendon J., et al. Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic-liver failure. *J Crit Care*. 2018;43:54–60. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2017.07.053
53. Drolz A., Ferlitsch A., Fuhrmann V. Management of coagulopathy during bleeding and invasive procedures in patients with liver failure. *Visc Med*. 2018;34(4):254–8. DOI: 10.1159/000491106
54. Eisen G.M., Baron T.H., Dominitz J.A., Faigel D.O., Goldstein J.L., Johanson J.F., et al. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc*. 2002;55(7):775–9. DOI: 10.1016/S0016-5107(02)70402-1
55. ASGE Standards of Practice Committee; Acosta R.D., Abraham N.S., Chandrasekhara V., Chathadi K.V., Early D.S., et al. The management of antithrombotic agents for patients undergoing GI endoscopy. *Gastrointest Endosc*. 2016;83(1):3–16. DOI: 10.1016/j.gie.2015.09.035
56. Grabau C.M., Crago S.F., Hoff L.K., Simon J.A., Melton C.A., Ott B.J., et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology*. 2004;40(2):484–8. DOI: 10.1002/hep.20317
57. Lin C.H., Shih F.Y., Ma M.H., Chiang W.C., Yang C.W., Ko P.C. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis*. 2005;37(12):946–51. DOI: 10.1016/j.dld.2005.07.009
58. De Gottardi A., Thèvenot T., Spahr L., Morard I., Bresson-Hadni S., Torres F., et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: A prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(8):906–9. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.05.004
59. Rowley M.W., Agarwal S., Seetharam A.B., Hirsch K.S. Real-time ultrasound-guided paracentesis by radiologists: Near zero risk of hemorrhage without correction of coagulopathy. *J Vasc Interv Radiol*. 2019;30(2):259–64. DOI: 10.1016/j.jvir.2018.11.001
60. Xiol X., Castellote J., Cortes-Beut R., Delgado M., Guardiola J., Sesé E. Usefulness and complications of thoracentesis in cirrhotic patients. *Am J Med*. 2001;111(1):67–9. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00744-6
61. Shah A., Amarapurkar D., Dharod M., Chandnani M., Baijal R., Kumar P., et al. Coagulopathy in cirrhosis: A prospective study to correlate conventional tests of coagulation and bleeding following invasive procedures in cirrhotics. *Indian J Gastroenterol*. 2015;34(5):359–64. DOI: 10.1007/s12664-015-0584-1
62. Bosch J., Abraldes J.G., Berzigotti A., Garcia-Pagan J.C. The clinical use of HVPG measurements in chronic liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;6(10):573–82. DOI: 10.1038/nrgastro.2009.149
63. Vieira da Rocha E.C., D'Amico E.A., Caldwell S.H., Flores da Rocha T.R., Soares E., Silva C.S., Dos Santos Bomfim V., et al. A prospective study of conventional and expanded coagulation indices in predicting ulcer bleeding after variceal band ligation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(9):988–93. DOI: 10.1016/j.cgh.2009.04.019
64. Kundumadam S., Phatharacharukul P., Reinhart K., Yousef A., Shamseddeen H., Pike F., et al. Bleeding after elective interventional endoscopic procedures in a large cohort of patients with cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(12):e00288. DOI: 10.14309/ctg.0000000000000288
65. Sandrasegaran K., Thayalan N., Thavanesan R., Kohli M., Berry W., Shah A., et al. Risk factors for bleeding after liver biopsy. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(4):643–9. DOI: 10.1007/s00261-016-0655-5
66. Ewe K. Bleeding after liver biopsy does not correlate with indices of peripheral coagulation. *Dig Dis Sci*. 1981;26(5):388–93. DOI: 10.1007/BF01313579
67. Mammen T., Keshava S.N., Eapen C.E., Raghuram L., Moses V., Gopi K., et al. Transjugular liver biopsy: A retrospective analysis of 601 cases. *J Vasc Interv Radiol*. 2008;19(3):351–8. DOI: 10.1016/j.jvir.2007.09.002
68. Procopet B., Bureau C., Métivier S., Selves J., Robic M.A., Christol C., et al. Tolerance of liver biopsy in a tertiary care center: Comparison of the percutaneous and the transvenous route in 143 prospectively followed patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24(10):1209–13. DOI: 10.1097/MEG.0b013e328355e2ba
69. Potretzke T.A., Saling L.J., Middleton W.D., Robinson K.A. Bleeding complications after percutaneous liver biopsy: Do subcapsular lesions pose a higher risk? *AJR Am J Roentgenol*. 2018;211(1):204–10. DOI: 10.2214/AJR.17.18726
70. Kitchin D.R., Del Rio A.M., Woods M., Ludeman L., Hinshaw J.L. Percutaneous liver biopsy and revised coagulation guidelines: A 9-year experience. *Abdom Radiol (NY)*. 2018;43(6):1494–501. DOI: 10.1007/s00261-017-1319-9
71. Estcourt L.J., Desborough M., Hopewell S., Doree C., Stanworth S.J. Comparison of different platelet transfusion thresholds prior to insertion of central lines in patients with thrombocytopenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(12):CD011771. DOI: 10.1002/14651858.CD011771.pub2
72. Soh H., Chun J., Hong S.W., Park S., Lee Y.B., Lee H.J., et al. Child-Pugh B or C cirrhosis increases the risk for bleeding following colonoscopic polypectomy. *Gut Liver*. 2020;14(6):755–64. DOI: 10.5009/gnl19131
73. Napolitano G., Iacobellis A., Merla A., Niro G., Valvano M.R., Terracciano F., et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med*. 2017;38:79–82. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.11.007
74. Perdigão J.P., de Almeida P.C., Rocha T.D., Mota M.R., Soares E.C., Alves A.P., et al. Postoperative bleeding after dental extraction in liver pretransplant patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(3):e177–84. DOI: 10.1016/j.joms.2011.10.033
75. Ward B.B., Weideman E.M. Long-term postoperative bleeding after dentoalveolar surgery in the pretransplant liver failure patient. *J Oral Maxillofac Surg*. 2006;64(10):1469–74. DOI: 10.1016/j.joms.2006.05.044
76. Intagliata N.M., Rahimi R.S., Higuera-de-la-Tijera F., Simonetto D.A., Farias A.Q., Mazo D.F., et al. Procedural-related bleeding in hospitalized patients with liver disease (PROC-BLeED): An international, prospective, multicenter observational study. *Gastroenterology*. 2023;165(3):717–32. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.046
77. Park J.G., Park S.Y., Tak W.Y., Kweon Y.O., Jang S.Y., Lee Y.R., et al. Early complications after percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: An analysis of 1,843 ablations in 1,211 patients in a single centre: Experience over 10 years. *Clin Radiol*. 2017;72(8):692.e9–15. DOI: 10.1016/j.crad.2017.03.001
78. Goto E., Tateishi R., Shiina S., Masuzaki R., Enooku K., Sato T., et al. Hemorrhagic complications of percutaneous radiofrequency ablation for liver tumors. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(5):374–80. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181b7ed76
79. Cocero N., Bezzi M., Martini S., Carossa S. Oral surgical treatment of patients with chronic liver disease: Assessments of bleeding and its relationship with thrombocytopenia and blood coagulation parameters. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(1):28–34. DOI: 10.1016/j.joms.2016.08.033
80. Medina J.B., Andrade N.S., de Paula Eduardo F., Bezinelli L., Franco J.B., Gallottini M., et al. Bleeding during and after dental extractions in patients with liver cirrhosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2018;47(12):1543–9. DOI: 10.1016/j.ijom.2018.04.007
81. McCluskey S.A., Karkouti K., Wijeyesundera D.N., Karkizawa K., Ghannam M., Hamdy A., et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion

- in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12(11):1584–93. DOI: 10.1002/lt.20868
82. Conte D., Fraquelli M., Fornari F., Lodi L., Bodini P., Buscarini L. Close relation between cirrhosis and gallstones: Cross-sectional and longitudinal survey. *Arch Intern Med.* 1999;159(1):49–52. DOI: 10.1001/archinte.159.1.49
 83. Acalovschi M. Gallstones in patients with liver cirrhosis: Incidence, etiology, clinical and therapeutical aspects. *World J Gastroenterol.* 2014;20(23):7277–85. DOI: 10.3748/wjg.v20.i23.7277
 84. Надинская М.Ю., Кодзоева Х.Б., Гуляева К.А., Хэн М.Э., Королева Д.И., Привалов М.А. и др. Факторы риска тромбоза воротной вены у пациентов с циррозом печени разных классов по Child-Pugh. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):45–59. [Nadinskaia M.Yu., Kodzoeva Kh.B., Gulyaeva K.A., Khen M.-D.E., Koroleva D.I., Privolov M.A., et al. Risk factors of portal vein thrombosis in patients with different Child–Pugh classes liver cirrhosis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2023;33(2):45–59. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-45-59
 85. Perkins L., Jeffries M., Patel T. Utility of preoperative scores for predicting morbidity after cholecystectomy in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12):1123–8. DOI: 10.1016/s1542-3565(04)00547-6
 86. Curr G., Iapichino G., Melita G., Lorenzini C., Cucinotta E. Laparoscopic cholecystectomy in Child-Pugh class C cirrhotic patients. *JSLs.* 2005;9(3):311–5.
 87. Delis S., Bakoyiannis A., Madariaga J., Bramis J., Tassopoulos N., Dervenis C. Laparoscopic cholecystectomy in cirrhotic patients: The value of MELD score and Child-Pugh classification in predicting outcome. *Surg Endosc.* 2010;24(2):407–12. DOI: 10.1007/s00464-009-0588-y
 88. de Goede B., Klitsie P.J., Lange J.F., Metselaar H.J., Kazemier G. Morbidity and mortality related to non-hepatic surgery in patients with liver cirrhosis: A systematic review. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(1):47–59. DOI: 10.1016/j.bpg.2012.01.010
 89. Dolejs S.C., Beane J.D., Kays J.K., Ceppa E.P., Zarzaur B.L. The model for end-stage liver disease predicts outcomes in patients undergoing cholecystectomy. *Surg Endosc.* 2017;31(12):5192–200. DOI: 10.1007/s00464-017-5587-9
 90. Wetterkamp M., van Beekum C.J., Willis M.A., Glowka T.R., Manekeller S., Fimmers R., et al. Risk factors for postoperative morbidity and mortality after small bowel surgery in patients with cirrhotic liver disease – A retrospective analysis of 76 cases in a tertiary center. *Biology (Basel).* 2020;9(11):349. DOI: 10.3390/biology9110349
 91. Alvaro D., Caporaso N., Giannini E.G., Iacobellis A., Morelli M., Toniutto P., et al. Procedure-related bleeding risk in patients with cirrhosis and severe thrombocytopenia. *Eur J Clin Invest.* 2021;51(6):e13508. DOI: 10.1111/eci.13508
 92. Braester A. Pseudothrombocytopenia as a pitfall in the treatment of essential thrombocythemia. *Eur J Haematol.* 2003;70(4):251–2. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00033.x
 93. Lisman T., Bongers T.N., Adelmeijer J., Janssen H.L., de Maat M.P., de Groot P.G., et al. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology.* 2006;44(1):53–61. DOI: 10.1002/hep.21231
 94. Kalambokis G.N., Oikonomou A., Christou L., Kolaitis N.I., Tsianos E.V., Christodoulou D., et al. von Willebrand factor and procoagulant imbalance predict outcome in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *J Hepatol.* 2016;65(5):921–8. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.06.002
 95. Janko N., Majeed A., Commins I., Kemp W., Roberts S.K. Procedural bleeding risk, rather than conventional coagulation tests, predicts procedure related bleeding in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2022;34(2):192–9. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001948
 96. Clevenger B., Mallett S.V. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(20):6146–58. DOI: 10.3748/wjg.v20.i20.6146
 97. de Boer M.T., Christensen M.C., Asmussen M., van der Hilst C.S., Hendriks H.G., Slooff M.J., et al. The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesth Analg.* 2008;106(1):32–44. DOI: 10.1213/01.ane.0000289638.26666.ed
 98. Hayashi H., Beppu T., Shirabe K., Maehara Y., Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: A review. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2595–605. DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2595
 99. Gangireddy V.G., Kanneganti P.C., Sridhar S., Talala S., Coleman T. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(10):558–64. DOI: 10.1155/2014/532191
 100. Semple J.W., Rebetz J., Kapur R. Transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury. *Blood.* 2019;133(17):1840–53. DOI: 10.1182/blood-2018-10-860809
 101. Smith N.K., Kim S., Hill B., Goldberg A., DeMaria S., Zerillo J. Transfusion-related acute lung injury (TRALI) and transfusion-associated circulatory overload (TACO) in liver transplantation: A case report and focused review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;22(2):180–90. DOI: 10.1177/1089253217736298
 102. O'Leary J.G., Greenberg C.S., Patton H.M., Caldwell S.H. AGA clinical practice update: Coagulation in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2019;157(1):34–43.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.03.070
 103. Yuan Y., Dennington P.M., Daly J., Baidya S., Tung J.P. The impact of revised definitions for transfusion-associated circulatory overload and transfusion-related acute lung injury on haemovigilance reporting. *Vox Sang.* 2023;118(3):199–206. DOI: 10.1111/vox.13402
 104. Delaney M., Wendel S., Bercovitz R.S., Cid J., Cohn C., Dunbar N.M., et al. Transfusion reactions: Prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet.* 2016;388(10061):2825–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01313-6
 105. Gilstad C.W. Anaphylactic transfusion reactions. *Curr Opin Hematol.* 2003;10(6):419–23. DOI: 10.1097/00062752-200311000-00004
 106. Tinagate H., Birchall J., Gray A., Haggas R., Massey E., Norfolk D., et al. Guideline on the investigation and management of acute transfusion reactions. Prepared by the BCSH Blood Transfusion Task Force. *Br J Haematol.* 2012;159(2):143–53. DOI: 10.1111/bjh.12017
 107. Eder A.F., Goldman M. How do I investigate septic transfusion reactions and blood donors with culture-positive platelet donations? *Transfusion.* 2011;51(8):1662–8. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03083.x
 108. Katus M.C., Szczepiorkowski Z.M., Dumont L.J., Dunbar N.M. Safety of platelet transfusion: Past, present and future. *Vox Sang.* 2014;107(2):103–13. DOI: 10.1111/vox.12146
 109. Ghanima W., Cooper N., Rodeghiero F., Godeau B., Bussel J.B. Thrombopoietin receptor agonists: Ten years later. *Haematologica.* 2019;104(6):1112–23. DOI: 10.3324/haematol.2018.212845
 110. Olson S.R., Koprowski S., Hum J., McCarty O.J.T., DeLoughery T.G., Shatzel J.J. Chronic liver disease, thrombocytopenia and procedural bleeding risk; are novel thrombopoietin mimetics the solution? *Platelets.* 2019;30(6):796–8. DOI: 10.1080/09537104.2018.1542125
 111. Broudy V.C., Lin N.L. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl. *Cytokine.* 2004;25(2):52–60. DOI: 10.1016/j.cyto.2003.05.001
 112. Erickson-Miller C.L., Delorme E., Tian S.S., Hopson C.B., Landis A.J., Valoret E.I., et al. Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, non-peptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells.* 2009;27(2):424–30. DOI: 10.1634/stemcells.2008-0366
 113. Terrault N., Chen Y.C., Izumi N., Kayali Z., Mitrut P., Tak W.Y., et al. Avatrombopag before procedures reduc-

- es need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018;155(3):705–18. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.05.025
114. Poordad F., Terrault N.A., Alkhoury N., Tian W., Allen L.F., Rabinovitz M. Avatrombopag, an alternate treatment option to reduce platelet transfusions in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease – Integrated analyses of 2 phase 3 studies. *Int J Hepatol*. 2020;2020:5421632. DOI: 10.1155/2020/5421632
 115. Satapathy S.K., Sundaram V., Shiffman M.L., Jamieson B.D. Real-world use of avatrombopag in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing a procedure. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(40):e35208. DOI: 10.1097/MD.00000000000035208
 116. Hidaka H., Kurosaki M., Tanaka H., Kudo M., Abiru S., Igura T., et al. Lusutrombopag reduces need for platelet transfusion in patients with thrombocytopenia undergoing invasive procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1192–200. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.11.047
 117. Peck-Radosavljevic M., Simon K., Iacobellis A., Hassanein T., Kayali Z., Tran A., et al. Lusutrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures (L-PLUS 2). *Hepatology*. 2019;70(4):1336–48. DOI: 10.1002/hep.30561
 118. Kawaguchi T., Komori A., Seike M., Fujiyama S., Watanabe H., Tanaka M., et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: A randomized, open-label, phase II study. *J Gastroenterol*. 2012;47(12):1342–51. DOI: 10.1007/s00535-012-0600-5
 119. Afdhal N.H., Giannini E.G., Tayyab G., Mohsin A., Lee J.W., Andriulli A., et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med*. 2012;367(8):716–24. DOI: 10.1056/NEJMoa1110709
 120. Tateishi R., Seike M., Kudo M., Tamai H., Kawazoe S., Katsube T., et al. A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *J Gastroenterol*. 2019;54(2):171–81. DOI: 10.1007/s00535-018-1499-2
 121. Orme M.E., Bentley R., Marcella S., Peck-Radosavljevic M., Perard R., Wedemeyer H., et al. Systematic review with meta-analysis: Efficacy and safety of lusutrombopag for severe thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures. *Adv Ther*. 2022;39(9):4169–88. DOI: 10.1007/s12325-022-02235-w
 122. Rose P.D., Au M., Woodman R.J., Tee D., Chinnaratha M.A. Pre-procedural use of thrombopoietin-receptor agonists in cirrhosis and severe thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2021;53(11):1396–403. DOI: 10.1016/j.dld.2021.07.015
 123. Subhani M., Sheth A., Ahmed J., Wijayasiri P., Gardezi S.A., Enki D., et al. Incidence and prevalence of venous thromboembolism in chronic liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2022;215:19–29. DOI: 10.1016/j.thromres.2022.05.004
 124. Moussa M.M., Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(2):335–41. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07246.x
 125. Al-Samkari H., Marshall A.L., Goodarzi K., Kuter D.J. Romiplostim for the management of perioperative thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;182(1):106–13. DOI: 10.1111/bjh.15280
 126. Marshall A.L., Goodarzi K., Kuter D.J. Romiplostim in the management of the thrombocytopenic surgical patient. *Transfusion*. 2015;55(10):2505–10. DOI: 10.1111/trf.13181
 127. Simonetto D.A., Singal A.K., Garcia-Tsao G., Caldwell S.H., Ahn J., Kamath P.S. ACG clinical guideline: Disorders of the hepatic and mesenteric circulation. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(1):18–40. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000486
 128. Neuberger J., Patel J., Caldwell H., Davies S., Hebditch V., Hollywood C., et al. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice from the British Society of Gastroenterology, the Royal College of Radiologists and the Royal College of Pathology. *Gut*. 2020;69(8):1382–403. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321299
 129. Rai R., Nagral S., Nagral A. Surgery in a patient with liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2012;2(3):238–46. DOI: 10.1016/j.jceh.2012.05.003
 130. Markham A. Avatrombopag: A review in thrombocytopenia. *Drugs*. 2021;81(16):1905–13. DOI: 10.1007/s40265-021-01613-y

Information about the authors

Marina V. Maevskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor, Consultant at the Diagnostic and Treatment Department of the University Clinical Hospital No. 2, 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>

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>

Сведения об авторах

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, консультант лечебно-диагностического отделения Университетской клинической больницы № 2, 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. Трубешкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8913-140X>

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. Трубешкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1210-2528>

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Elena N. Bessonova — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Polyclinic Therapy, Ural State Medical University; 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>

Natalia I. Geyvandova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy, Stavropol State Medical University; Consultant, Gastroenterology Department, Stavropol Regional Clinical Hospital.

Contact information: ngeyvandova@yandex.ru;
355017, Stavropol, Mira str., 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

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>

Evgeniy A. Kitsenko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Russian Scientific Center of Surgery named after Academician B.V. Petrovsky.

Contact information: kitsenko-surgeon@mail.ru;
119991, Moscow, Abrikosovsky lane, 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Natalia V. Korochanskaya — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgery No. 3, Kuban State Medical University; Head of the Gastroenterological Center, Regional Clinical Hospital No. 2

Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Sedina str., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Irina A. Kurkina — Transfusiologist of the Highest Category, Head of the Department of Clinical Transfusiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Contact information: kyrkinaia@rambler.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

Anait L. Melikyan — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Standardization of Treatment Methods for Hematological Diseases, National Medical Research Center for Hematology.

Contact information: anoblood@mail.ru;
125167, Moscow, Novy Zykovsky dr., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Бессонова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 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>

Гейvandova Наталья Иогановна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; консультант гастроэнтерологического отделения, ГБУЗ Ставропольского края «Ставропольская краевая клиническая больница».

Контактная информация: ngeyvandova@yandex.ru;
355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5920-5703>

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>

Киценко Евгений Александрович — доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского».

Контактная информация: kitsenko-surgeon@mail.ru;
119991, г. Москва, Абрикосовский пер., 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8268-3129>

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; руководитель гастроэнтерологического центра, ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2».

Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5538-9418>

Куркина Ирина Александровна — врач-трансфузиолог высшей категории, заведующая отделением клинической трансфузиологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Контактная информация: kyrkinaia@rambler.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1762-4760>

Меликян Анаит Леоновна — доктор медицинских наук, заведующая отделением стандартизации методов лечения гематологических заболеваний, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: anoblood@mail.ru;
125167, г. Москва, Новый Зыковский пр., 4.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-3775>

Viacheslav G. Morozov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, Medical Company “Hepatologist”.
Contact information: viacheslavmorozov@yandex.ru;
443063, Samara, Serdobskaya str., 36A.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>

Yury V. Khoronko — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy, Rostov State Medical University.
Contact information: khoronko507@gmail.com;
344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky lane, 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Tatiana A. Deeva — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8/2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

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, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Chief 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>

Морозов Вячеслав Геннадиевич — доктор медицинских наук, профессор, директор, Медицинская компания «Гепатолог».
Контактная информация: viacheslavmorozov@yandex.ru;
443063, г. Самара, ул. Сердобская, 36А.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-7891>

Хоронько Юрий Владилевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: khoronko507@gmail.com;
344022, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., 29.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3752-3193>

Деева Татьяна Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры биологической химии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: deeva_t_a@staff.sechenov.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-141X>

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, 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.

Submitted: 20.03.2024 Accepted: 24.05.2024 Published: 30.06.2024
Поступила: 20.03.2024 Принята: 24.05.2024 Опубликовано: 30.06.2024

