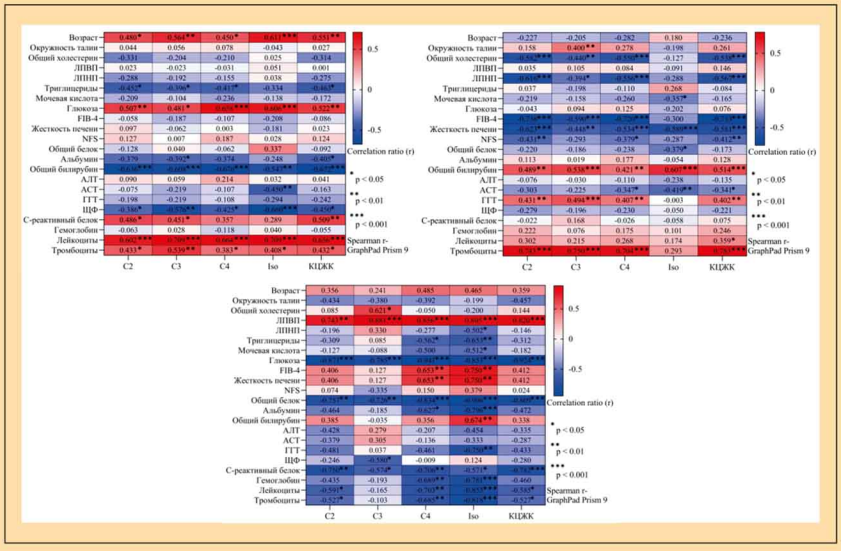
August 2024 Volume 34 Issue 4
ISSN: 1382-4376 (print) ISSN: 2658-6673 (Online)

Российская гастроэнтерологическая ассоциация

Российское общество по изучению печени
Научное сообщество по изучению микробиома человека

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology



Корреляции абсолютных уровней ацетата (С2), пропионата (С3), бутирата (С4), изокислот (Iso) и общего количества КЦЖК в кале с основными клинико-лабораторными показателями пациентов со стеатозом, стеатогепатитом, циррозом печени. Пояснения на с. 64–74

Correlations of absolute levels of acetate (C2), propionate (C3), butyrate (C4), isoacids (Iso) and total SCFA in feces with the main clinical and laboratory parameters of patients with steatosis, steatohepatitis and liver cirrhosis. See pp. 64–74

Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии
(Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii)

№ 4 • 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: 30.08.2024

«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 последипломного образования, в том числе благодаря партнерству с Национальной школой гастроэнтерологии, гепатологии РГА (www.gastrohep.ru).

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

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

Главный редактор

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

Заместители главного редактора

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

Ивашкин Константин Владимирович — д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Минздрава России, Москва, Россия

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

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

Ответственный секретарь

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

Редакционная коллегия

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Федоров Евгений Дмитриевич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник и зав. курсом оперативной эндоскопии кафедры госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии НИИ клинической хирургии, ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» на базе ГБУЗ ГКБ № 31 им. академика Г.М. Савельевой, Москва, Россия

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

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

Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology

No 4 • Volume 34 • 2024

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,
Studeny 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: 30.08.2024

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, Into-Sana 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 Propaedeutics, 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 Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Valery P. Puzyrev — Dr. Sci. (Med.), professor, academician of 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., Бордин Д.С., Лапина Т.Л., Ливзан М.А., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Успенский Ю.П., Шульпекова Ю.О.
Роль воспаления и нарушений моторики в возникновении, течении и последствиях функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (обзор литературы и резолюция Совета экспертов) 7

Райхельсон К.Л., Буеверов А.О., Кондрашина Э.А., Маевская М.В., Хлынов И.Б., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т.
Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов) 20

Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Алибекова Т.А., Мухин И.А.
Области применения лазера при лечении заболеваний аноректальной области 34

Черданцев Д.В., Овчинникова О.В., Трофимович Ю.Г., Носков И.Г., Первова О.В., Коваленко А.А.
Повышенное внутрибрюшное давление как одно из звеньев в патогенезе вторичного распространенного гнойного перитонита 42

Оригинальные исследования

Кононов А.В., Рубцов В.А., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Маркелова М.В., Федотова Ю.А.
Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: от прогениторной клетки и микросателлитной нестабильности к клинической интерпретации риска рака желудка 50

Цао С., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Буеверова Е.Л., Решетова М.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т.
Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени 64

Ручкин Д.В., Козлов В.А., Хамидов М.М., Оконская Д.Е., Ковалерова Н.Б.
Эзофагопластика с применением сегмента тощей кишки на сосудистой ножке 75

Национальная школа гастроэнтерологии, гепатологии

Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Шаповалова Н.С., Гришкевич И.Р., Дорошенко И.В., Янкина Г.Н.
Роль макрофагов в патогенезе целиакии 86

Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М.
Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи 94

Клинические наблюдения

Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Киселева О.Ю., Рзаев Р.Т., Ивашкин В.
Рецидивирующий массивный гидроторакс у пациентки с декомпенсированным циррозом печени 104

Клинические рекомендации

Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Захарова И.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Николаева С.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Усенко Д.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Бережная И.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Сугян Н.Г., Ульянин А.И.
Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей 113

Contents

Reviews

Ivashkin V.T., Bordin D.S., Lapina T.L., Livzan M.A., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Uspensky Yu.P.,Shulpekova Yu.O.
Role of Inflammation and Motility Disorders in the Development, Course and Consequences of Functional Gastrointestinal and Biliary Tract Diseases (Literature Review and Expert Panel Resolution) 7

Raikhelson K.L., Bueverov A.O., Kondrashina E.A., Maevskaya M.V., Khlynov I.B., Shirokova E.N., Ivashkin V.T.
Cholestasis in Chronic Liver Disease and the Role of Ademetionine in its Treatment (Literature Review and Expert Panel Resolution) 20

Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Alibekova T.A., Mukhin I.
Laser Application for Diseases of the Anorectal Region 34

Cherdantsev D.V., Ovchinnikova O.V., Trofimovich Yu.G., Noskov I.G., Pervova O.V., Kovalenko A.A.
Increased Intra-Abdominal Pressure as One of the Links in the Pathogenesis of Secondary Diffuse Purulent Peritonitis 42

Original articles

Kononov A.V., Rubtsov V.A., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G., Markelova M.V.,Fedotova Yu.A.
Gastric Precancerous Lesions: From Progenitor Cell and Microsatellite Instability to Clinical Interpretation of Gastric Cancer Risk 50

Cao X., Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Bueverova E.L., Reshetova M.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T
Metabolic Profiles of the Gut Microbiota in Patients with Different Stages of Metabolism Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease 64

Ruchkin D.V., Kozlov V.A., Khamidov M.M., Okonskaya D.E., Kovalerova N.B.
Esophagoplasty Using a Jejunum Segment on a Vascular Pedicle 75

National college of gastroenterology, hepatology

Khavkin A.I., Loshkova E.V., Kondratieva E.I., Shapovalova N.S., Grishkevich I.R., Doroshenko I.V., Yankina G.N.
The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Celiac Disease 86

Shulpekova Yu.O., Popova I.R., Nechaev V.M.
Functional Disorders of the Biliary Tract and Cholelithiasis: Analysis of a Possible Relationship 94

Clinical cases

Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Kiseleva O.Yu., Rzayev R.T., Ivashkin V.T.
Recurrent Massive Hydrothorax in a Patient with Decompensated Liver Cirrhosis 104

Clinical guidelines

Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zakharova I.N., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Nikolaeva S.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Usenko D.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Berezhnaya I.V., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Sugian N.G., Ulyanin A.I.
Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics and Functional Foods Enriched with Them for the Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children 113

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1347-3543
УДК 616.33/.36-008.6-085:615.246

CC BY NC ND

Роль воспаления и нарушений моторики в возникновении, течении и последствиях функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

В.Т. Ивашкин[1], Д.С. Бордин[2,3,4], Т.Л. Лапина[1], М.А. Ливзан[5], А.В. Охлобыстин[1], Е.А. Полуэктова[1], А.С. Трухманов[1], Ю.П. Успенский[6,7], Ю.О. Шульпекова[1]*

[1] *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Российская Федерация*
[2] *ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова», Москва, Российская Федерация*
[3] *ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[4] *ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тверь, Российская Федерация*
[5] *ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация*
[6] *ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[7] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Цель: представить итоги Совета экспертов с обсуждением современных представлений о патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и возможностей мультитаргетной терапии тримебутином.
Основные положения. Воспаление низкой степени можно рассматривать как морфологический субстрат функциональных заболеваний с повышением содержания в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта активированных мастоцитов и эозинофилов, Т-хелперов 2 и Т-хелперов 17. В развитии висцеральной гиперчувствительности большое значение придают функциональной связи между мастоцитами и TRPV1-позитивными сенсорными окончаниями блуждающего нерва. Провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы могут поступать в системную циркуляцию, провоцируя развитие системных проявлений. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов поддерживают измененная кишечная проницаемость и микробиота. Функциональные заболевания, как предполагается, могут модифицировать симптоматику и течение сопутствующих органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (например, функциональные заболевания билиарного тракта, возможно, способствуют развитию желчнокаменной болезни, панкреатита). Агонист периферических μ-, κ- и δ-рецепторов тримебутин (Тримедат®) регулирует выработку энтерогормонов, модулирует моторику на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и нормализует висцеральную чувствительность. Эффективность тримебутина в лечении функциональных расстройств показана в различных исследованиях. Тримебутин способствует снижению продукции провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-6.
Заключение. В лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта тримебутин можно рассматривать как средство мультитаргетного действия, так как препарат способствует нормализации моторики, уменьшает степень висцеральной гиперчувствительности, проявляет противовоспалительное и нейрорегенераторное действие, а также может повышать эффективность лечения сопутствующих заболеваний.
Ключевые слова: функциональные заболевания органов пищеварения, функциональные заболевания билиарного тракта, воспаление низкой степени, висцеральная гиперчувствительность, моторика, цитокины, тримебутин
Конфликт интересов: Совет экспертов проведен при поддержке АО «Валента Фарм».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Бордин Д.С., Лапина Т.Л., Ливзан М.А., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Успенский Ю.П., Шульпекова Ю.О. Роль воспаления и нарушений моторики в возникновении, течении и последствиях функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1347-3543

Role of Inflammation and Motility Disorders in the Development, Course and Consequences of Functional Gastrointestinal and Biliary Tract Diseases (Literature Review and Expert Panel Resolution)

Vladimir T. Ivashkin[1], Dmitry S. Bordin[2,3,4], Tatiana L. Lapina[1], Maria A. Livzan[5], Alexey V. Okhlobystin[1], Elena A. Poluektova[1], Alexander S. Trukhmanov[1], Yury P. Uspenskiy[6,7], Yulia O. Shulpekova[1]*

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

[2] *A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Moscow, Russian Federation*

[3] *Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation*

[4] *Tver State Medical University, Tver, Russian Federation*

[5] *Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation*

[6] *First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation*

[7] *Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation*

Aim: to present the results of the Expert Panel with a discussion of modern concepts of the pathogenesis of functional gastrointestinal diseases and the possibilities of multitarget therapy with trimebutine.

Key points. Low-grade inflammation can be considered as a morphological substrate of functional diseases with an increase in activated mastocytes and eosinophils, T-helpers 2 and T-helpers 17 in the gastrointestinal mucosa. In the development in the content of visceral hypersensitivity, the functional connection between mastocytes and TRPV1-positive sensory endings of the vagus nerve is of great importance. Proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases can enter the systemic circulation, provoking the development of systemic manifestations. Increased levels of proinflammatory cytokines are supported by altered intestinal permeability and microbiota. Functional diseases are believed to modify the symptoms and course of concomitant organic diseases of the gastrointestinal tract (for example, functional diseases of the biliary tract may contribute to the development of cholelithiasis, pancreatitis). The peripheral μ-, κ- and δ-receptor agonist trimebutine (Trimedat®) regulates the production of enterohormones, modulates motility throughout the gastrointestinal tract and normalizes visceral sensitivity. The effectiveness of trimebutine in the treatment of functional disorders has been shown in various studies. Trimebutine helps reduce the production of proinflammatory cytokines, including interleukin-6.

Conclusion. In the treatment of functional diseases of the gastrointestinal tract, trimebutine can be considered as a multitarget agent, since the drug helps to normalize motility, reduces the degree of visceral hypersensitivity, exhibits anti-inflammatory and neuroregenerative effects, and can also increase the effectiveness of treatment of concomitant diseases.

Keywords: functional gastrointestinal diseases, functional biliary tract diseases, low-grade inflammation, visceral hypersensitivity, motility, cytokines, trimebutine

Conflict of interest: The Expert Panel was held with the support of JSC Valenta Pharm.

For citation: Ivashkin V.T., Bordin D.S., Lapina T.L., Livzan M.A., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Uspensky Yu.P., Shulpekova Yu.O. Role of Inflammation and Motility Disorders in the Development, Course and Consequences of Functional Gastrointestinal and Biliary Tract Diseases (Literature Review and Expert Panel Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-1347-3543

28 мая 2024 г. в Москве состоялся Совет экспертов, целью которого было обсуждение современных представлений о патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и возможностей мультитаргетной коррекции тримебутином ключевых звеньев патогенеза — нарушений моторики, висцеральной гиперчувствительности и воспаления.

Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта характеризуются высокой распространенностью. По результатам исследования, проведенного в 33 странах и охватывавшего более 73 000 взрослых, критерии по крайней мере одного функционального заболевания определяются у 40,3 % лиц, опрошенных онлайн, и у 20,7 %, опрошенных лично. Функциональные заболевания органов пищеварения в 1,3–1,7 раза чаще диагностируются у женщин, снижают качество жизни, повышают частоту обращений к врачу [1].

Современные представления о патогенезе функциональных заболеваний подразумевают нарушение регуляции по оси «желудочно-кишечный тракт — головной мозг». Важную роль отводят пусковым факторам: психоэмоциональному и физиологическому стрессу, генетической предрасположенности и внешним воздействиям, связанным с повышенным уровнем провоспалительных медиаторов в слизистой оболочке. Воспаление низкой степени по сути можно рассматривать как морфологический субстрат функциональных заболеваний (рис. 1). Выделяется ряд особенностей, присущих такому воспалительному процессу: в значительной части случаев отмечается повышенное содержание активированных мастоцитов и эозинофилов (не достигающее плотности, соответствующей эозинофильному воспалению и мастоцитозу), а также Т-лимфоцитов; характерно нарушение целостности межклеточных контактов.

Подобные изменения убедительно показаны при функциональной диспепсии и синдроме раздраженного кишечника с диареей (в слизистой оболочке двенадцатиперстной и толстой кишки

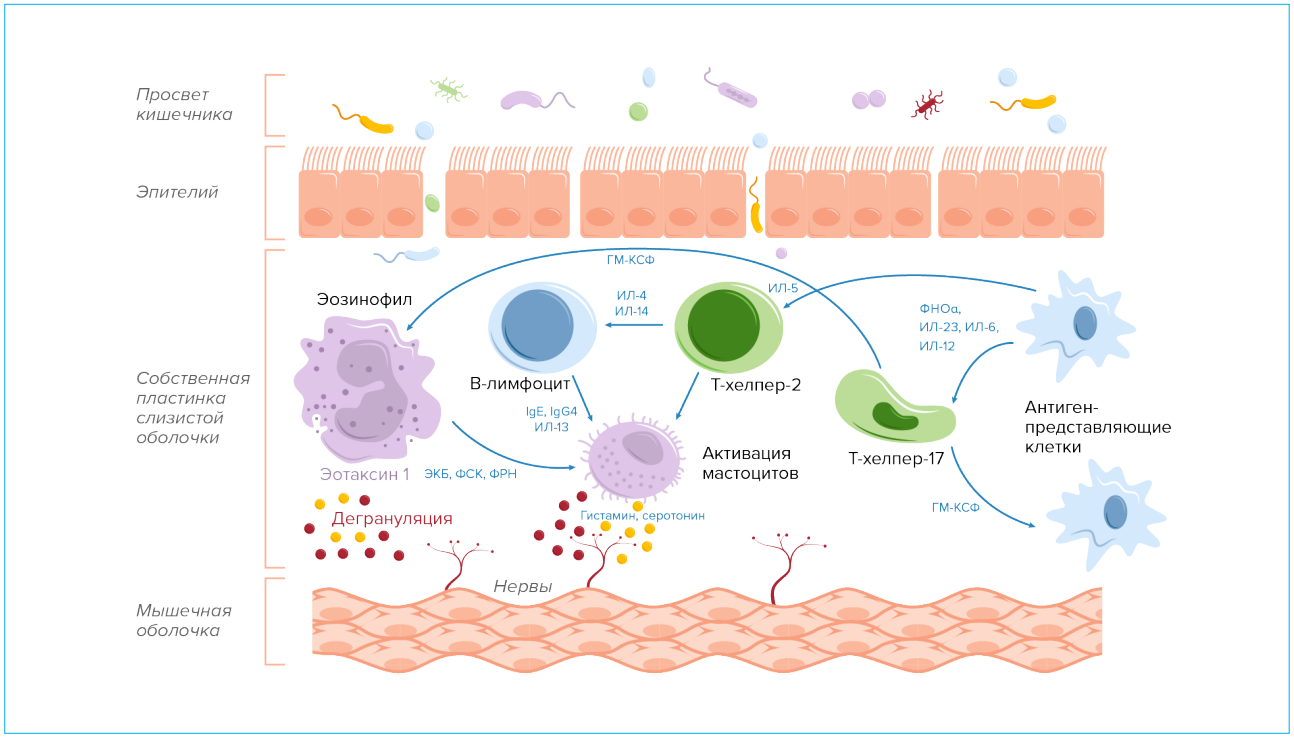


Рисунок 1. Схематическое изображение нарушений, приводящих к развитию воспаления низкой степени в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта при функциональных заболеваниях органов пищеварения: ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; ИЛ — интерлейкин; ФНО — фактор некроза опухоли; ФРН — фактор роста нервов; ФСК — фактор стволовых клеток; ЭКБ — эозинофильный катионный белок; Ig — иммуноглобулин

Figure 1. Schematic representation of disorders leading to the development of low-grade inflammation in the gastrointestinal mucosa in functional diseases of the digestive organs: Просвет кишечника — Intestinal lumen; Эпителий — Epithelium; Собственная пластинка слизистой оболочки — Lamina propria of the mucous membrane; Мышечная оболочка — Muscularis propria; Эозинофил — Eosinophil; ГМ-КСФ — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; ИЛ — interleukin; ФНО — tumor necrosis factor; В-лимфоцит — B-lymphocyte; Т-хелпер-2 — T-helper 2; Активация мастоцитов — Mast cell activation; Т-хелпер-17 — T-helper 17; Антиген-представляющие клетки — Antigen-presenting cells; Эотаксин — Eotaxin; ЭКБ — eosinophil cationic protein; ФСК — stem cell factor; ФРН — nerve growth factor; Ig — immunoglobulin; Дегрануляция — Degranulation; Гистамин, серотонин — Histamine, serotonin; Нервы — Nerves

соответственно). Данные, касающиеся определения типа Т-лимфоцитов, остаются неоднозначными, но можно заключить, что общая картина соответствует воспалению, опосредованному Т-хелперами 2 и 17 [2–5]. В кале пациентов может определяться умеренное повышение уровня кальпротектина. Повышенное содержание и активность мастоцитов и Т-лимфоцитов описано и при функциональных заболеваниях желчевыводящих путей [6]. Из-за сложности морфологической оценки состояния желчных путей данные по этой проблеме ограничены.

В условиях повышенной проницаемости эпителия и проникновения компонентов бактерий и других просветных антигенов в подслизистый слой наблюдается активация антиген-представляющих клеток с секрецией провоспалительных цитокинов и привлечением Т-хелперов 2 и Т-хелперов 17, В-лимфоцитов, мастоцитов. Т-хелперы 17 за счет секреции гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора способствуют поддержанию активности антиген-представляющих клеток и рекрутированию эозинофилов. Т-хелперы 2 за счет секреции интерлейкина-4 стимулируют функциональную активность В-лимфоцитов, трансформацию их в плазмоциты и секрецию IgE, IgG4, интерлейкина-13, стимулирующих функциональную активность и дегрануляцию мастоцитов. Содержимое гранул мастоцитов и эозинофилов (гистамин, серотонин, эотаксин-1 и др.) способствует поддержанию воспаления, формированию висцеральной гиперчувствительности и моторных нарушений (рис. 1).

Одна из центральных ролей в развитии субклинического воспаления принадлежит мастоцитам. Эти клетки экспрессируют разнообразные рецепторы: толл-подобные (toll-like receptors, TLR), рецепторы к иммуноглобулинам E и G, компонентам комплемента, G-белок-сопряженный X2-рецептор,

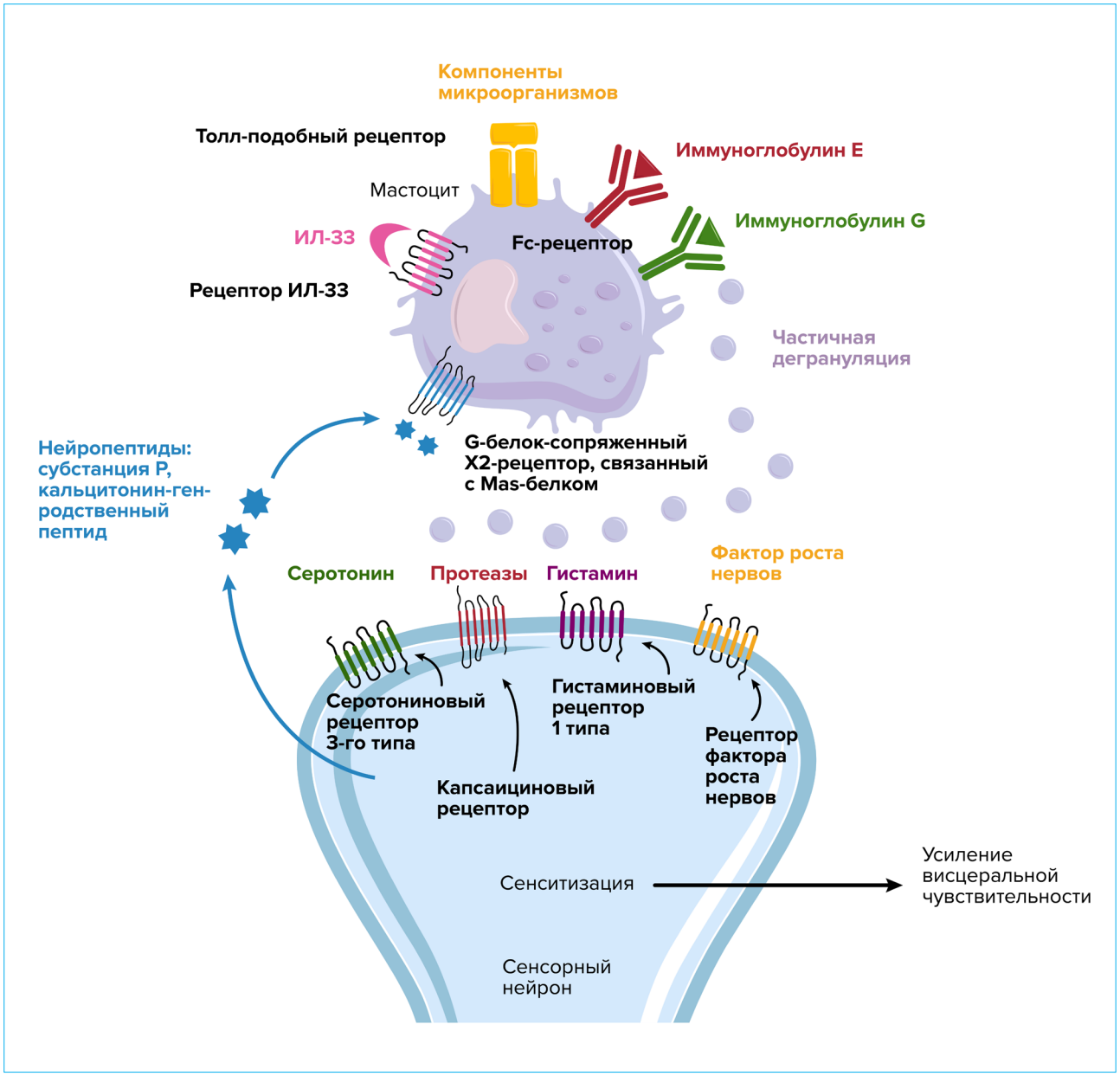


Рисунок 2. Взаимное влияние капсаицин-чувствительных нейронов и мастоцитов, лежащее в основе формирования висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики. При частичной дегрануляции мастоцитов вещества вызывают хроническое возбуждение нейронов и изменение работы нейроглии с формированием висцеральной гиперчувствительности, что сопровождается секрецией нейромедиаторов, поддерживающих активацию мастоцитов.

Figure 2. Mutual influence of capsaicin-sensitive neurons and mast cells, underlying the formation of visceral hypersensitivity and motor disorders. Substances released during partial degranulation of mast cells cause chronic excitation of neurons and changes in the functioning of neuroglia with the formation of visceral hypersensitivity, which is accompanied by the secretion of neurotransmitters that support the activation of mast cells. Компоненты микроорганизмов — microorganism components; IgE — Immunoglobulin E; FcR — Fc-receptor; IgG — Immunoglobulin G; частичная грануляция — partial granulation; MRGPRX2 — Mas-related G-protein coupled receptor member X2; ИЛ-33R — Interleukin-33-receptor; ИЛ-33 — Interleukin-33; мастоцит — mast cell; TLR — Toll-like receptor; нейропептиды: субстанция P, кальцитонин-ген-родственный пептид — neuropeptides: substance P, calcitonin-related gene peptide; серотонин — serotonin; протеазы — proteases; гистамин — histamine; фактор роста нервов — nerve growth factor; 5-HT3 — 5-hydroxytryptamine receptor 3; TRPV1 — transient receptor potential vanilloid 1; H1-рецептор — histamine receptor 1; рецептор фактора роста нервов — receptor for nerve growth factor; сенситизация — sensitization; усиление висцеральной чувствительности — increased visceral sensitivity; сенсорный нейрон — sensory neuron

связанный с Mas-белком (Mas-related G-protein coupled receptor member X2, MRGPRX2), и др. MRGPRX2 играет особую роль в патогенезе воспаления, висцеральной боли и нарушений моторики при функциональных заболеваниях органов пищеварения. Рецептор взаимодействует с разнообразными иммунными медиаторами (белками эозинофилов, протеазами, дефензинами и пр.), нейропептидами (субстанция Р, кортистатин, вазоинтестинальный пептид, пептид, активирующий аденилатциклазу гипофиза, — pituitary adenylate cyclase activating polypeptide), патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (pathogen-associated molecular pattern).

Учитывая восприимчивость мастоцитов к разнообразным стимулам, можно предположить, что в слизистой оболочке они выступают в качестве «сенсоров» и одновременно «эффекторов» (наряду с нейроэндокринными, пучковыми, дендритными и эпителиальными клетками) [7]. Скопление мастоцитов делает желудочно-кишечный тракт более восприимчивым к эндогенным и внутрипросветным стимулам — микробным продуктам и компонентам, химическим составляющим пищи, стрессу и пр. Мастоциты желудочно-кишечного тракта тесно контактируют с сенсорными окончаниями блуждающего нерва, экспрессирующими капсаициновые рецепторы (TRPV1), и функциональной связи между ними придают большое значение в развитии висцеральной гиперчувствительности (рис. 2) [8]. В рамках воспаления низкой степени наблюдается продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, -6, -8, фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерферон γ) и матриксных металлопротеиназ, которые могут поступать в системную циркуляцию. Значительное повышение содержания ИЛ-6, -8, ФНОα в сыворотке крови показано при различных вариантах синдрома раздраженного кишечника и функциональном запоре [9—11].

Цитокинемия рассматривается как возможная причина развития внекишечных проявлений при функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. В частности, показана корреляция содержания провоспалительных цитокинов с влиянием повышенной утомляемости на качество жизни при синдроме раздраженного кишечника (СРК)[12]. Под влиянием активированных иммунных клеток и продуцируемых ими цитокинов наблюдается активация афферентных окончаний блуждающего нерва и микроглии; цитокины проникают через гематоэнцефалический барьер. Такое влияние вызывает функциональные изменения в областях мозга, участвующих в обработке эмоций и регуляции настроения (островок, миндалевидное тело, вентральная часть полосатого тела, передняя поясная кора, префронтальная кора). Все эти данные свидетельствуют о системном характере воспаления при функциональных заболеваниях [3, 13].

В поддержании воспаления низкой степени несомненную роль играют повышенная кишечная проницаемость, изменения кишечной микробиоты (в частности, увеличение популяции *Bacteroidetes* spp.) и избыточный бактериальный рост, которые значительно чаще выявляются у пациентов с функциональными заболеваниями органов пищеварения [13, 14].

Примерно в 30 % случаев наблюдается сочетание функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Наиболее характерное сочетание — функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздраженного кишечника (СРК): среди пациентов с ФД распространенность СРК варьирует от 13 до 46 % и в среднем в 8 раз выше по сравнению с популяцией; у 42—87 % пациентов с СРК одновременно выявляются диагностические критерии ФД. Почти у половины пациентов с СРК отмечаются нарушения моторной функции желчевыводящих путей. В случае сочетания число и выраженность симптомов значительно выше и более выражены сопутствующие вегетативные и психоэмоциональные нарушения [15]. Также весьма характерно сочетание ФД, СРК и функциональных билиарных расстройств с изжогой, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью [16]. Основой этого, по всей видимости, служат нарушения моторики с ретроградным забросом просветного содержимого: гастроэзофагеальный и дуоденогастральный рефлюкс, нарушение естественного клиренса желудочно-кишечного тракта.

Патогенез функциональных заболеваний билиарного тракта имеет свои особенности: большую роль в их развитии играет литогенность желчи, изменения сократительной функции желчного пузыря и билиарных сфинктеров. Результатом может стать изменение реакции гладкомышечных клеток на холецистокинин и нарушение расслабления сфинктеров и опорожнения желчного пузыря, а также повышенная секреция муцина и образование кристаллов желчи и микролитов, которые способствуют развитию хронического воспаления. В этих условиях формируется висцеральная гиперчувствительность и нарушается реакция миоцитов на холецистокинин [17, 18].

Большой научно-практический интерес привлекает точка зрения о возможном существовании последовательности событий, при которой дисфункция желчного пузыря и, вероятно, одновременно существующая дисфункция сфинктера Одди предрасполагают к развитию желчнокаменной болезни (рис. 3). После холецистэктомии сохраняющаяся или вновь формирующаяся дисфункция сфинктера Одди служит причиной появления приступов билиарной боли, представляя один из вариантов ситуаций, когда пациенту устанавливают диагноз «постхолецистэктомический синдром». Однако целесообразно избегать столь общей формулировки диагноза; следует устанавливать конкретную причину имеющихся симптомов — послеоперационное

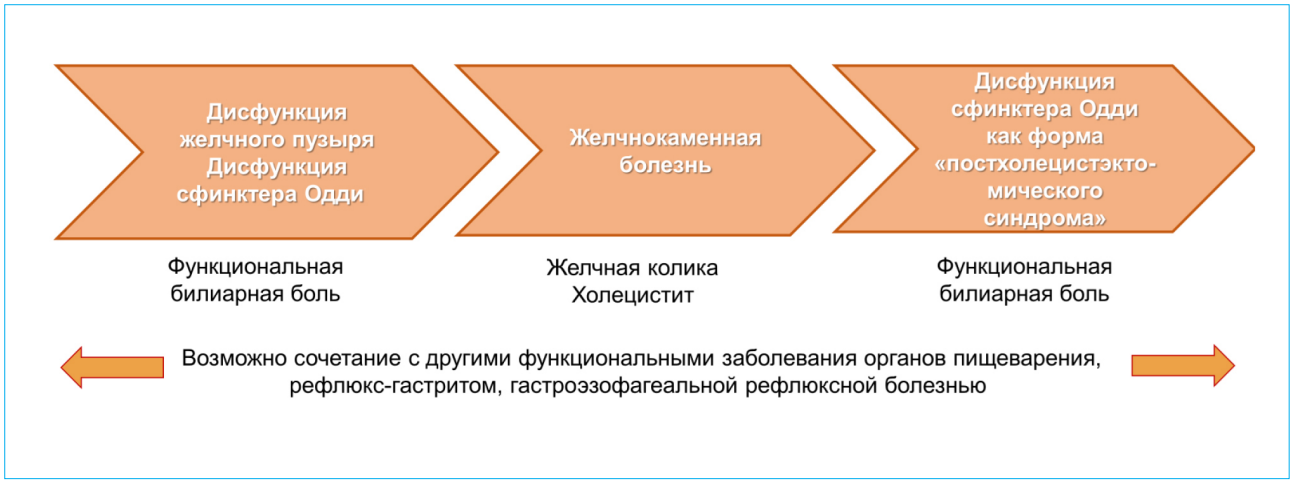


Рисунок 3. Последовательность событий, отражающая прогрессирование функционального билиарного расстройства с присоединением органических изменений

Figure 3. Sequence of events reflecting the progression of functional biliary disorder with the addition of organic changes: Дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди — gallbladder dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction; Желчнокаменная болезнь — cholelithiasis; Дисфункция сфинктера Одди как форма «постхолецистэктомического синдрома» — sphincter of Oddi disfunction as a form of "postcholecystectomy syndrome"; Функциональная билиарная боль — functional biliary pain; Желчная колика, холецистит — biliary colic, cholecystitis; Возможно сочетание с другими функциональными заболеваниями органов пищеварения, рефлюкс-гастритом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью — possible combination with other functional diseases of the digestive organs, reflux gastritis, gastroesophageal reflux disease

осложнение, дисфункция сфинктера Одди или другое функциональное заболевание, рецидив камнеобразования и пр.

В России ежегодно выполняют около 200 тыс. холецистэктомий. Удаление желчного пузыря не компенсирует сложных патофизиологических нарушений, лежащих в основе развития желчнокаменной болезни. До 50 % пациентов в разные сроки после холецистэктомии предъявляют жалобы на боль в животе, неустойчивый стул, метеоризм. В половине случаев эти симптомы обусловлены уже имевшимися функциональными заболеваниями (ФД и СРК), а также связаны с дисфункцией сфинктера Одди [19]. Более чем у 80 % пациентов как еще на стадии дисфункции желчного пузыря, так и после холецистэктомии отмечаются нарушения моторики желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Практически у всех пациентов с дисфункцией сфинктера Одди после холецистэктомии выявляются признаки пониженной моторики двенадцатиперстной кишки, у половины — дуоденогастральный рефлюкс; в образцах ткани папиллярной зоны более чем в половине случаев обнаружены микроскопические признаки воспаления, холестероза, мышечной гипертрофии, фиброза и аденомиоматоза [18].

Функциональные заболевания желудочно-кишечного и билиарного тракта могут способствовать развитию хронического панкреатита. Дисфункция сфинктера Одди панкреатического типа повышает риск приступов острого панкреатита. Пусковым механизмом развития билиарного панкреатита является повышение давления в протоковой системе, которое может быть обусловлено функциональными причинами: диссинергией сфинктерного аппарата дистальных отделов желчных путей и главного панкреатического протока, гипертонусом сфинктера Одди [20]. Нарушения моторики желчевыводящих путей препятствуют своевременному и полноценному поступлению желчи и панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку. Замедление моторики (например, гастро- или дуоденостаз) способствует нарушению смешивания ферментов с пищевым химусом, в то время как быстрый транзит кишечного содержимого сопровождается снижением концентрации ферментов в результате их разведения [21]. С другой стороны, имеет значение влияние внешней секреции поджелудочной железы (ферментов и бикарбонатов) на состояние желудочно-кишечного тракта. Нарушение секреции может способствовать развитию функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта [22].

Субклиническое системное воспаление не только служит основой для развития клинических симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта (эпигастральной боли, постпрандиального дистресс-синдрома, нарушений моторики кишечника, билиарной боли), но также, вероятно, может способствовать присоединению внекишечных проявлений — астении, мигрени, головной боли, снижает качество жизни пациентов [23].

В качестве одного из перспективных направлений лечения функциональных заболеваний

Таблица. Результаты исследований препарата Тримедат® при функциональных гастроэнтерологических расстройствах

Table. Results of studies of the drug Trimedat® in functional gastrointestinal disorders

Источник *Reference*	Группа ФР *FD group*	*n*	Результаты *Results*
Кардашева С.С. и др., 2018 [29] *Kardasheva S.S., et al., 2018 [29]*	ФД / *FD*	100	Уменьшение выраженности основных симптомов и достоверное повышение качества жизни *Reduction in the severity of the main symptoms and a significant increase in the quality of life*
Kountouras J., et al., 2020 [30]		185	Уменьшение тяжести симптомов по опроснику GDSS, увеличение скорости опорожнения желудка *Decreased symptom severity according to the GDSS questionnaire, increased gastric emptying rate*
Young Y.J., et al., 2017 [31]		4473	Более высокая эффективность, чем у итоприда и акотиамида, и такая же, как у домперидона и метоклопрамида, но, в отличие от последних, тримебутин подходит для курсового приема *Higher efficacy than itopride and acotiamide and the same as domperidone and metoclopramide, but unlike the latter, trimebutine is suitable for course administration*
Свистунов А.А. и др., 2018 [32] *Svistunov A.A., et al., 2018 [32]*	Дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди *Gallbladder and sphincter of Oddi dysfunction*	85	Статистически значимая нормализация сократительно-эвакуаторной функции желчного пузыря и сфинктера Одди *Statistically significant normalization of the contractile-evacuation function of the gallbladder and sphincter of Oddi*
Ивашкин В.Т. и др., 2018 [33] *Ivashkin V.T., et al., 2018 [33]*		100	Уменьшение тяжести билиарной боли, тошноты, вздутия живота *Reducing the severity of biliary pain, nausea, bloating*
Яковенко Э.П. и др., 2014 [34] *Yakovenko E.P., et al., 2014 [34]*		96	Клиническая ремиссия у 96 % пациентов, которая сохранялась у 94 % из них в течение не менее 1 мес. после отмены препарата *Clinical remission in 96 % of patients, which was maintained in 94 % of them for at least 1 month after drug discontinuation*
Vitton V., et al., 2008 [35]		59	Терапия тримебутином + нитраты по требованию позволила 77 % пациентов избежать выполнения сфинктеротомии. *Treatment with trimebutine + nitrates on demand allowed 77 % of patients to avoid sphincterotomy.*
Андреев Д.Н. и др., 2021 [36] *Andreev D.N., et al., 2021 [36]*	ФД, СРК, дисфункция желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди *FD, IBS, biliary dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction*	3831	Купирование боли / чувства жжения в эпигастральной области, билиарной боли, чувства переполнения желудка и раннего насыщения /чувства тяжести, изжоги, отрыжки, вздутия живота, нарушений стула (запор, диарея, их чередование) *Relief of pain/burning sensation in the epigastric region, biliary pain, feeling of fullness in the stomach and early satiety/feeling of heaviness, heartburn, belching, bloating, bowel disorders (constipation, diarrhea, their alternation)*
Ruepert L., et al., 2011 [25]	СРК / *IBS*	1392	Превосходит плацебо в купировании/ облегчении боли в животе *Superior to placebo in relieving/ relieving abdominal pain*

Примечание: ФР — функциональные расстройства, ФД — функциональная диспепсия, СРК — синдром раздраженного кишечника, *n* — число пациентов.
Note: FD — functional disorders, FD — functional dyspepsia, IBS — irritable bowel syndrome, *n* — number of patients.

желудочно-кишечного и билиарного тракта ряд экспертов рассматривает методы воздействия на воспаление низкой степени в слизистой оболочке [11].

Для лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного и билиарного тракта широко применяется тримебутин. Этот препарат проявляет свойства агониста периферических μ-, κ- и δ-рецепторов и не проходит в центральную нервную систему через гематоэнцефалический барьер. Тримебутин стимулирует высвобождение мотилина и регулирует выработку других энтерогормонов — вазоактивного интестинального пептида, гастрина и глюкагона. Тримебутин стимулирует опорожнение желудка, индуцирует фазу III мигрирующего моторного комплекса в кишечнике и нормализует сократительную активность толстой кишки. Благодаря некоторой разнонаправленности эффекта стимуляции μ-, κ- и δ-рецепторов тримебутин модулирует моторику на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и желчных путей, нормализует висцеральную чувствительность [24]. Эффективность тримебутина в лечении СРК подтверждена в метаанализе Кокрановской библиотеки 2011 г. [25]. Результаты другого метаанализа клинических исследований показали, что разница между тримебутином в терапевтических дозах и плацебо в отношении нежелательных явлений статистически незначима [26]. Как при функциональных, так и при органических заболеваниях со спастической болью тримебутин (Тримедат®) показал большую эффективность по сравнению с другими спазмолитиками в отношении не только симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта, но и в отношении улучшения качества жизни (табл.) [27, 28].

В последние годы появились данные, свидетельствующие, что лечебный потенциал тримебутина раскрыт еще не полностью. Тримебутин проявляет противовоспалительную активность, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 (рис. 4). Противовоспалительное действие тримебутина продемонстрировано в экспериментах. Предварительно обработанные тримебутином макрофаги вырабатывают меньшее количество ИЛ-6

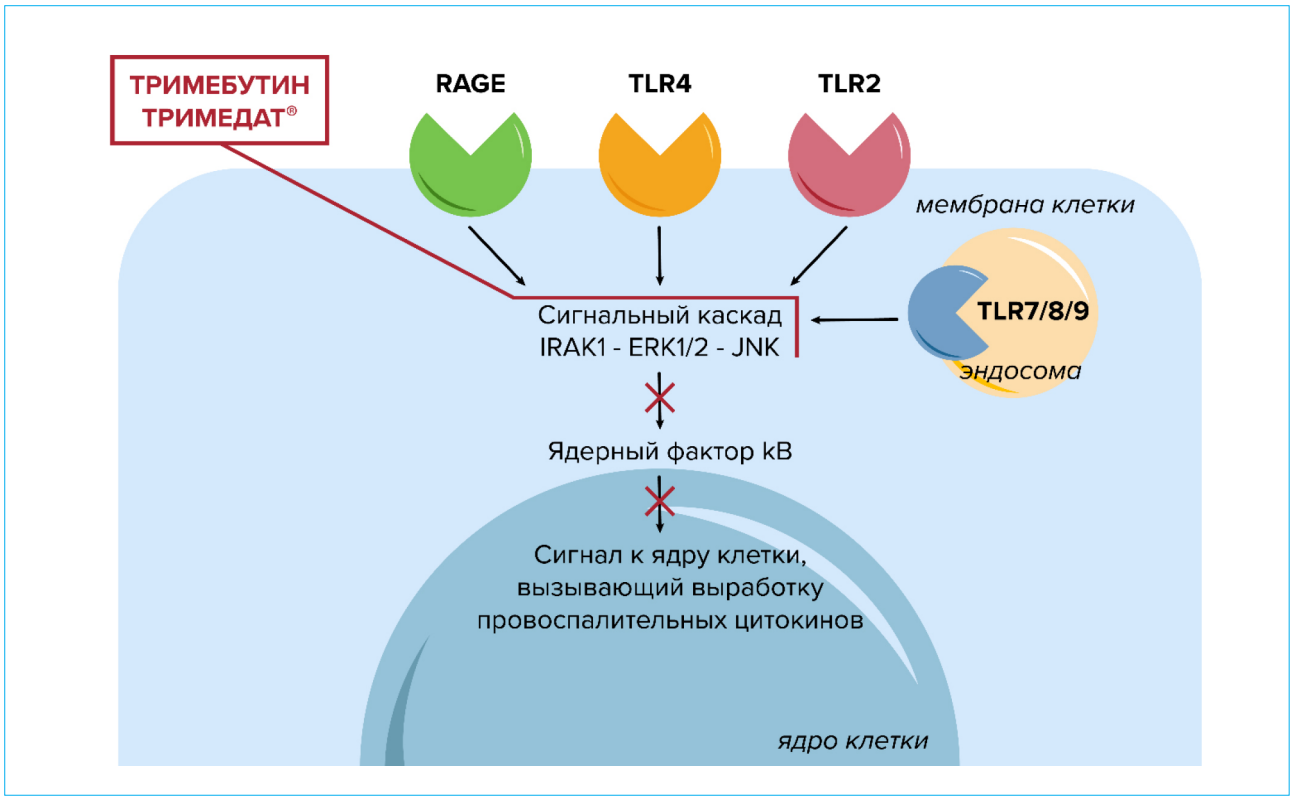


Рисунок 4. Механизмы противовоспалительного действия тримебутина: RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования; TLR — толл-подобный рецептор; IRAK1 — киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1; ERK — киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; JNK — c-Jun N-концевая киназа

Figure 4. Mechanisms of the anti-inflammatory action of trimebutine: RAGE — receptor for advanced glycation end products; TLR — toll-like receptor; мембрана клетки — cell membrane; Сигнальный каскад — signalling pathway; IRAK1 — Interleukin-1 receptor-associated kinase 1; ERK — extracellular signal-regulated kinase; JNK — c-Jun N-terminal kinase; Ядерный фактор кВ — Nuclear factor кВ; Сигнал к ядру клетки, вызывающий выработку провоспалительных цитокинов — Signal to the cell nucleus, causing the production of proinflammatory cytokines; ядро клетки — cell nucleus

в условиях стимуляции эндотоксином. Введение тримебутина мышам с экспериментальным сепсисом, индуцированным эндотоксином, способствовало повышению их выживаемости [37]. Препарат блокирует общие внутриклеточные звенья трех сигнальных каскадов. Первый каскад связан с активацией эктодомена RAGE, участвующего в развитии воспаления под влиянием разнообразных стимулов. Второй — с активацией TLR4 под действием липополисахарида грамотрицательных бактерий. Третий — с активацией TLR2 под влиянием компонентов грамположительных бактерий. Тримебутин блокирует молекулы IRAK1 и ERK1/2 и последующую активацию JNK и ядерного фактора κB. Как следствие, провоспалительный сигнал не передается к ядру клетки, и выработки провоспалительных цитокинов не происходит. Кроме того, тримебутин блокирует TLR-7/8/9, взаимодействующие с микробными РНК и участвующие в образовании эндосом.

Сочетание спазмолитического, прокинетического, анальгетического и противовоспалительного действия делают тримебутин (Тримедат®) мультитаргетным препаратом благодаря воздействию на все ключевые патофизиологические звенья функциональных заболеваний желудочно-кишечного и билиарного тракта.

Тримедат® является самым исследованным препаратом тримебутина в Российской Федерации (табл.). В ряде работ прошлых лет уже было отмечено противовоспалительное действие препарата Тримедат®; в частности, у пациентов с СРК наряду с уменьшением боли на фоне 4-недельного применения отмечена нормализация активности кальпротектина в кале [38]. Интересно, что даже при язвенном колите тримебутин оказывает заметный противовоспалительный эффект: добавление препарата к месалазину в лечении пациентов с язвенным колитом в течение 8 недель приводило к более выраженному снижению уровня провоспалительных цитокинов — ФНОα и ИЛ-23, а также СОЭ и D-димера в сыворотке крови, что позволяло добиться более выраженного клинического эффекта [39]. Помимо противовоспалительной активности, недавно описан нейрорегенераторный потенциал тримебутина. При экспериментальной травме спинного мозга у мышей применение тримебутина сопровождалось уменьшением выраженности глиального рубца и усилением регенераторного роста аксонов, улучшением восстановления локомоторной функции [40]. Таким образом, наличие у Тримедата®, в дополнение к спазмолитическому, прокинетическому и анальгетическому, противовоспалительного и нейрорегенераторного механизмов действия позволяет воздействовать на более глубокие звенья патогенеза функциональных заболеваний желудочно-кишечного и билиарного тракта и облегчает врачу подбор медикаментозной терапии, одновременно снижая лекарственную нагрузку на пациента [41]. Новые данные представляют Тримедат® как универсальный мультитаргетный регулятор моторики с обезболивающим и противовоспалительным действием. Облегчение симптомов пациенты отмечают уже через 20 минут после приема тримебутина [42].

Особую нишу применения препарата Тримедат® представляет лечение функциональных билиарных расстройств. Учитывая тесную связь функции билиарной системы с состоянием желудка и двенадцатиперстной кишки, элементы прокинетического влияния тримебутина могут оказаться особенно полезными. Тримебутин является одним из немногих препаратов (наряду с нифедипином, ингибиторами фосфодиэстеразы IV типа, гиосцина бутилбромидом, октреотидом и нитратами), включенных в клинические рекомендации по лечению дисфункции сфинктера Одди. Тримебутин — препарат, для которого имеются строгие доказательные данные по эффективности в лечении дисфункции сфинктера Одди [21]. 77 % пациентов с дисфункцией сфинктера Одди после холецистэктомии удалось избежать сфинктеротомии при приеме тримебутина и нитратов [35]. Тримедат® можно отнести к препаратам выбора для лечения дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди, что было продемонстрировано в различных исследованиях с участием более 1000 пациентов [32–34].

Нормализующее действие тримебутина на моторику желудочно-кишечного тракта на всем протяжении и противовоспалительное действие препарата Тримедат® объясняют его положительное влияние на симптомы гастроэзофагеального и дуоденогастрального рефлюкса [43, 44]. Метаанализ клинических исследований показал, что тримебутин более эффективен, чем итоприд и акотиамид, в лечении функциональной диспепсии и так же эффективен, как домперидон и метоклопрамид, но, в отличие от последних, подходит для курсового приема [31].

Резолюция Экспертного совета

1. В патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта значительную роль играет воспаление низкой степени, связанное с развитием висцеральной гиперчувствительности и нарушением моторики. К особенностям, характеризующим такое воспаление, относят повышенное содержание активированных мастоцитов и эозинофилов, Т-хелперов 2 и Т-хелперов 17 на фоне снижения проницаемости эпителиального барьера.

2. Поступление провоспалительных медиаторов в кровь при функциональных гастроинтестинальных заболеваниях может способствовать развитию внекишечных симптомов, в том числе со стороны центральной нервной системы (астения, головная боль).

3. Единые механизмы патогенеза функциональных гастроинтестинальных расстройств служат

основой частого сочетания различных функциональных заболеваний у одного пациента.

4. Функциональные заболевания билиарного тракта, возможно, способствуют развитию органического поражения (желчнокаменная болезнь, рецидивирующий острый, хронический панкреатит) или отягощать течение сопутствующих органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (например, способствуя развитию вторичной внешнесекреторной панкреатической недостаточности у пациентов с хроническим панкреатитом).

5. Тримедат® обладает мультитаргетным действием на основные патофизиологические звенья функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта за счет нормализации моторики и висцеральной чувствительности и благодаря противовоспалительному эффекту, что способствует полноценному устранению симптомов и достижению устойчивой ремиссии при синдроме раздраженного кишечника, функциональной диспепсии, дисфункции желчного пузыря и сфинктера Одди и их сочетании.

6. Целесообразны дальнейшие исследования противовоспалительного и нейрорегенераторного эффекта Тримедата® при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта.

Литература / References

1. *Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., et al.* Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. *Силаева А.С., Буеверова Е.Л., Шульпекова Ю.О.* Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):87–94. [*Silaeva A.S., Bueverova E.L., Shulpekova Yu.O.* Duodenal eosinophilia in functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):87–94. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-87-94
3. *Burns G., Carroll G., Mathe A., Horvat J., Foster P., Walker M.M., et al.* Evidence for local and systemic immune activation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):429–36. DOI: 10.1038/s41395-018-0377-0
4. *Wouters M.M., Vicario M., Santos J.* The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2016;65(1):155–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151
5. *Burns G.L., Bruce J.K., Minahan K., Mathe A., Fairlie T., Cameron R., et al.* Type 2 and type 17 effector cells are increased in the duodenal mucosa but not peripheral blood of patients with functional dyspepsia. *Front Immunol*. 2023:13:1051632. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1051632
6. *Arshi J., Layfield L.J., Esebua M.* Mast cell infiltration and activation in the gallbladder wall: Implications for the pathogenesis of functional gallbladder disorder in adult patients. *Ann Diagn Pathol*. 2021;54:151798. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151798
7. *Oshima T.* Functional dyspepsia: Current understanding and future perspective. *Digestion*. 2024;105(1):26–33. DOI: 10.1159/000532082
8. *Defaye M., Abdullah N.S., Iftinca M., Hassan A., Agosti F., Zhang Z., et al.* Gut-innervating TRPV1+ neurons drive chronic visceral pain via microglial P2Y12 receptor. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(4):977–99. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.12.012
9. *Seyedmirzaee S., Hayatbakhsh M.M., Ahmadi B., Baniasadi N., Bagheri Rafsanjani A.M., Nikpoor A.R., et al.* Serum immune biomarkers in irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(5):631–7. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.12.013
10. *Mokhtare M., Alimoradzadeh R., Agah S., Mirmiranpour H., Khodabandehloo N.* The association between modulating inflammatory cytokines and constipation of geriatrics in Iran. *Middle East J Dig Dis.* 2017;9(4):228–34. DOI: 10.15171/mejdd.2017.78
11. *Kumar S., Singh P., Kumar A.* Targeted therapy of irritable bowel syndrome with anti-inflammatory cytokines. *Clin J Gastroenterol*. 2022;15(1):1–10. DOI: 10.1007/s12328-021-01555-8
12. *Norlin A.K., Walter S., Icenhour A., Keita A.V., Elsenbruch S., Bednarska O., et al.* Fatigue in irritable bowel syndrome is associated with plasma levels of TNF-alpha and mesocorticolimbic connectivity. *Brain Behav Immun*. 2021;92:211–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.035
13. *Šojat D., Volarić M., Keškić T., Volarić N., Ceroveč-ki V., Trtica Majnarić L.* Putting functional gastrointestinal disorders within the spectrum of inflammatory disorders can improve classification and diagnostics of these disorders. *Biomedicines*. 2024;12(3):702. DOI: 10.3390/biomedicines12030702
14. *Wei L., Singh R., Ro S., Ghoshal U.C.* Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open*. 2021;5(9):976–87. DOI: 10.1002/jgh3.12528
15. *Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М.* Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):95–103. [*Mekhdiyev S.N., Mekhdieva O.A., Berko O.M.* Overlap of functional gastrointestinal disorders: Common mechanisms of pathogenesis as a key to rational therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):95–103. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103
16. *Lee S.W., Chang C.S.* Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):176–84. DOI: 10.5056/jnm19006
17. *Simon D.A., Friesen C.A., Schurman J.V., Colombo J.M.* Biliary dyskinesia in children and adolescents: A mini review. *Front Pediatr*. 2020;8:122. DOI: 10.3389/fped.2020.00122
18. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al.* Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
19. *Кучерявый Ю.А.* Боль и диспепсия после холецистэктомии. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2016;118(1):27–32. [*Kutcheryavy Yu.A.* Pain and dyspepsia following cholecystectomy. *Doctor.Ru. Gastroenterology*. 2016;118(1):27–32. (In Russ.)].
20. *Ильченко А.А.* Билиарный панкреатит. *РМЖ*. 2012;20(15):803. [Ilchenko A.A. Biliary pancreatitis. *Russian Medical Journal*. 2012;20(15):803. (In Russ.)].

21. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S.* Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
22. *Futagami S., Wakabayashi M.* Pancreatic dysfunction and duodenal inflammatory responses coordinate with refractory epigastric pain including functional dyspepsia: A narrative review. *J Nippon Med Sch*. 2022;89(3):255–62. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-311
23. *Zanchi C., Pintaldi S., Di Leo G., Ronfani L., Zamagni G., Viel M., et al.* Fifteen-years follow-up in a cohort of children with functional gastrointestinal disorders: Prevalence and risk factors to develop neuropsychiatric disorders and other comorbidities. *Children* (*Basel*). 2021;8(10):838. DOI: 10.3390/children8100838
24. *Delvaux M., Wingate D.* Trimebutine: Mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–46. DOI: 10.1177/030006059702500501
25. *Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W.* Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD003460. DOI: 10.1002/14651858.CD003460.pub3
26. *Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355–61. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
27. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С. и др.* Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):14–23. [*Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G., Lyashenko O.S., et al.* Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-4-14-23
28. *Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M., Rahman M.A., Chowdhury M.S., Barua R., et al.* Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J*. 2014;23(1):105–13.
29. *Кардашева С.С., Картавенко И.М., Максимова Н.Б., Юрьева Е.Ю., Попова И.Р., Павлов Ч.С. и др.* Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):67–76. [*Kardasheva S.S., Kartavenko I.M., Maksimova N.B., Yurieva E.Yu., Popova I.R., Pavlov Ch.S., et al.* Efficacy of trimebutine maleate (Trimedat®) in the treatment of patients with functional dyspepsia: Results of the "TREND" observational study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):67–76. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76
30. *Kountouras J., Gavalas E., Papaefthymiou A., Tsechelidis I., Polyzos S.A., Bor S., et al.* Trimebutine maleate monotherapy for functional dyspepsia: A multicenter, randomized, double-blind placebo controlled prospective trial. *Medicina* (*Kaunas*). 2020;56(7):339. DOI: 10.3390/medicina56070339
31. *Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., et al.* Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):83. DOI: 10.1186/s12876-017-0639-0
32. *Свистунов А.А., Буторова Л.И., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Токмулина Г.М., Ардатская М.Д.* Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):59–69. [*Svistunov A.A., Butorova L.I., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Tokmulina G.M., Ardatskaya M.D.* The biliary pain syndrome in the context of Rome IV criteria: the rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(2):59–69. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20187259
33. *Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., Попова И.Р., Шульпекова Ю.О.* Тримебутина малеат в лечении функциональных билиарных расстройств: результаты наблюдательного исследования Tribune. *Медицинский Совет*. 2018;21:117–25. [*Ivashkin V.T., Pavlov C.S., Popova I.R., Shulpekova Yu.O.* Trimebutine maleate in the treatment of functional biliary disorders: Tribune study results. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;21:117–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-117-125
34. *Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В.* Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий Врач*. 2014;2:56–60. [*Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V.* Opioid receptors agonist Trimebutine in treatment of functional gallbladder and Oddy's sphincter disorders. *Lechaschi Vrach*. 2014;2:56–60. (In Russ.)].
35. *Vitton V., Delpy R., Gasmi M., Lesavre N., Abou-Berdugo E., Desjeux A., et al.* Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(1):15–21. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282eeb4a1
36. *Андреев Д.Н., Маев И.В.* Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):897–903. [*Andreev D.N., Maev I.V.* Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):897–903. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919
37. *Ogawa N., Nakajima S., Tamada K., Yokoue N., Tachibana H., Okazawa M., et al.* Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2021;711:109029. DOI: 10.1016/j.abb.2021.109029
38. *Корниенко Е.А., Типикина М.Ю., Кубалова С.С., Карпинчук Д.Н., Паролова Н.И.* Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):8–14. [*Kornienko E.A., Tipikina M.Yu., Kubalova S.S., Karpinchuk D.N., Parolova N.I.* New aspects of the mechanisms of development and treatment of irritable bowel syndrome. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii*. 2011;6(5):8–14. (In Russ.)].
39. *Gao M., Zuou H., Zhu Y., Chen Y.* Effect of trimebutine maleate tablets on serum TNF-α, IL-23, ESR, D-D ulcerative colitis in patients with ulcerative colitis. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*. 2017;6:204–6.
40. *Xu J., Hu C., Jiang Q., Pan H., Shen H., Schachner M.* Trimebutine, a small molecule mimetic agonist of adhesion molecule L1, contributes to functional recovery after spinal cord injury in mice. *Dis Model Mech*. 2017;10(9):1117–28. DOI: 10.1242/dmm.029801
41. *Salvioli B.* Trimebutine: A state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65(3):229–38. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02567-4
42. *Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А.* Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Медицинский совет*. 2016;19:82–6.

[*Trukhan D.I., Grishechkina I.A., Bykhovtsev N.A.* Trimebutin in the treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;19:82–6. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-82-86
43. *Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., Boura P., Venizelos J., Kalis A.* Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–7.
44. *Nogi K., Haruma K., Taniguchi H., Yomota E., Okajima M., Hananoki M., et al.* Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: Role of antroduodenal motor function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(8):1233–8. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01035.x

Сведения об авторах

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

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2815-3992

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

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

Охлобыстин Алексей Викторович — 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: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4617-2292

Information about the authors

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

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine; ; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.
Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, build. 6.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2815-3992

Tatiana L. Lapina — 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: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

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

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4617-2292

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/0000-0003-1312-120X

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

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3362-2968

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3362-2968

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

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, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov.
Contact information: uspenskiy65@mail.ru;
194100, Saint Petersburg, Litovskaya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6434-1267

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Yulia O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Поступила: 10.06.2024 Принята: 25.07.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 10.06.2024 Accepted: 25.07.2024 Published: 30.08.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1347-3543
UDC 616.33/.36-008.6-085:615.246

CC BY NC ND

Role of Inflammation and Motility Disorders in the Development, Course and Consequences of Functional Gastrointestinal and Biliary Tract Diseases (Literature Review and Expert Panel Resolution)

Vladimir T. Ivashkin[1], Dmitry S. Bordin[2,3,4], Tatiana L. Lapina[1], Maria A. Livzan[5], Alexey V. Okhlobystin[1], Elena A. Poluektova[1], Alexander S. Trukhmanov[1], Yury P. Uspenskiy[6,7], Yulia O. Shulpekova[1]*

[1] *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*
[2] *A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Moscow, Russian Federation*
[3] *Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation*
[4] *Tver State Medical University, Tver, Russian Federation*
[5] *Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation*
[6] *First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation*
[7] *Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation*

Aim: to present the results of the Expert Panel with a discussion of modern concepts of the pathogenesis of functional gastrointestinal diseases and the possibilities of multitarget therapy with trimebutine.
Key points. Low-grade inflammation can be considered as a morphological substrate of functional diseases with an increase in activated mastocytes and eosinophils, T-helpers 2 and T-helpers 17 in the gastrointestinal mucosa. In the development in the content of visceral hypersensitivity, the functional connection between mastocytes and TRPV1-positive sensory endings of the vagus nerve is of great importance. Proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases can enter the systemic circulation, provoking the development of systemic manifestations. Increased levels of proinflammatory cytokines are supported by altered intestinal permeability and microbiota. Functional diseases are believed to modify the symptoms and course of concomitant organic diseases of the gastrointestinal tract (for example, functional diseases of the biliary tract may contribute to the development of cholelithiasis, pancreatitis). The peripheral μ-, κ- and δ-receptor agonist trimebutine (Trimedat®) regulates the production of enterohormones, modulates motility throughout the gastrointestinal tract and normalizes visceral sensitivity. The effectiveness of trimebutine in the treatment of functional disorders has been shown in various studies. Trimebutine helps reduce the production of proinflammatory cytokines, including interleukin-6.
Conclusion. In the treatment of functional diseases of the gastrointestinal tract, trimebutine can be considered as a multitarget agent, since the drug helps to normalize motility, reduces the degree of visceral hypersensitivity, exhibits anti-inflammatory and neuroregenerative effects, and can also increase the effectiveness of treatment of concomitant diseases.
Keywords: functional gastrointestinal diseases, functional biliary tract diseases, low-grade inflammation, visceral hypersensitivity, motility, cytokines, trimebutine
Conflict of interest: The Expert Panel was held with the support of JSC Valenta Pharm.

For citation: Ivashkin V.T., Bordin D.S., Lapina T.L., Livzan M.A., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Uspensky Yu.P., Shulpekova Yu.O. Role of Inflammation and Motility Disorders in the Development, Course and Consequences of Functional Gastrointestinal and Biliary Tract Diseases (Literature Review and Expert Panel Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-1347-3543

Роль воспаления и нарушений моторики в возникновении, течении и последствиях функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

В.Т. Ивашкин[1], Д.С. Бордин[2,3,4], Т.Л. Лапина[1], М.А. Ливзан[5], А.В. Охлобыстин[1], Е.А. Полуэктова[1], А.С. Трухманов[1], Ю.П. Успенский[6,7], Ю.О. Шульпекова[1]*

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

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

[3] ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

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

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

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

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

Цель: представить итоги Совета экспертов с обсуждением современных представлений о патогенезе функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и возможностей мультитаргетной терапии тримебутином.

Основные положения. Воспаление низкой степени можно рассматривать как морфологический субстрат функциональных заболеваний с повышением содержания в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта активированных мастоцитов и эозинофилов, Т-хелперов 2 и Т-хелперов 17. В развитии висцеральной гиперчувствительности большое значение придают функциональной связи между мастоцитами и TRPV1-позитивными сенсорными окончаниями блуждающего нерва. Провоспалительные цитокины и матриксные металлопротеиназы могут поступать в системную циркуляцию, провоцируя развитие системных проявлений. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов поддерживают измененная кишечная проницаемость и микробиота. Функциональные заболевания, как предполагается, могут модифицировать симптоматику и течение сопутствующих органических заболеваний желудочно-кишечного тракта (например, функциональные заболевания билиарного тракта, возможно, способствуют развитию желчнокаменной болезни, панкреатита). Агонист периферических μ-, κ- и δ-рецепторов тримебутин (Тримедат®) регулирует выработку энтерогормонов, модулирует моторику на всем протяжении желудочно-кишечного тракта и нормализует висцеральную чувствительность. Эффективность тримебутина в лечении функциональных расстройств показана в различных исследованиях. Тримебутин способствует снижению продукции провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-6.

Заключение. В лечении функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта тримебутин можно рассматривать как средство мультитаргетного действия, так как препарат способствует нормализации моторики, уменьшает степень висцеральной гиперчувствительности, проявляет противовоспалительное и нейрорегенераторное действие, а также может повышать эффективность лечения сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: функциональные заболевания органов пищеварения, функциональные заболевания билиарного тракта, воспаление низкой степени, висцеральная гиперчувствительность, моторика, цитокины, тримебутин

Конфликт интересов: Совет экспертов проведен при поддержке АО «Валента Фарм».

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Бордин Д.С., Лапина Т.Л., Ливзан М.А., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Успенский Ю.П., Шульпекова Ю.О. Роль воспаления и нарушений моторики в возникновении, течении и последствиях функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1347-3543

On May 28, 2024, the Expert Panel was held in Moscow to discuss the current understanding of the pathogenesis of functional gastrointestinal diseases and the possibilities of multitarget correction with trimebutine of the key pathogenesis components — motility disorders, visceral hypersensitivity and inflammation.

Functional gastrointestinal diseases are characterized by a high prevalence. In a 33-country study of more than 73,000 adults, criteria for at least one functional disease were identified in 40.3 % of those surveyed online and 20.7 % of those surveyed in person. Functional diseases of the digestive organs are 1.3–1.7 times more often diagnosed in women, reduce the quality of life, and increase the frequency of visits to the doctor [1].

Modern ideas about the pathogenesis of functional diseases imply impaired regulation along the "gastrointestinal tract — brain" axis. An important role is given to trigger factors — psychoemotional and physiological stress, genetic predisposition and external influences associated with an increased level of proinflammatory mediators in the mucous membrane. Low-grade inflammation can essentially be considered as the morphologic substrate of functional disease (Fig. 1). A number of features inherent in such an inflammatory process are distinguished: in a significant proportion of cases, an increased content of activated mast cells and eosinophils (not reaching the density

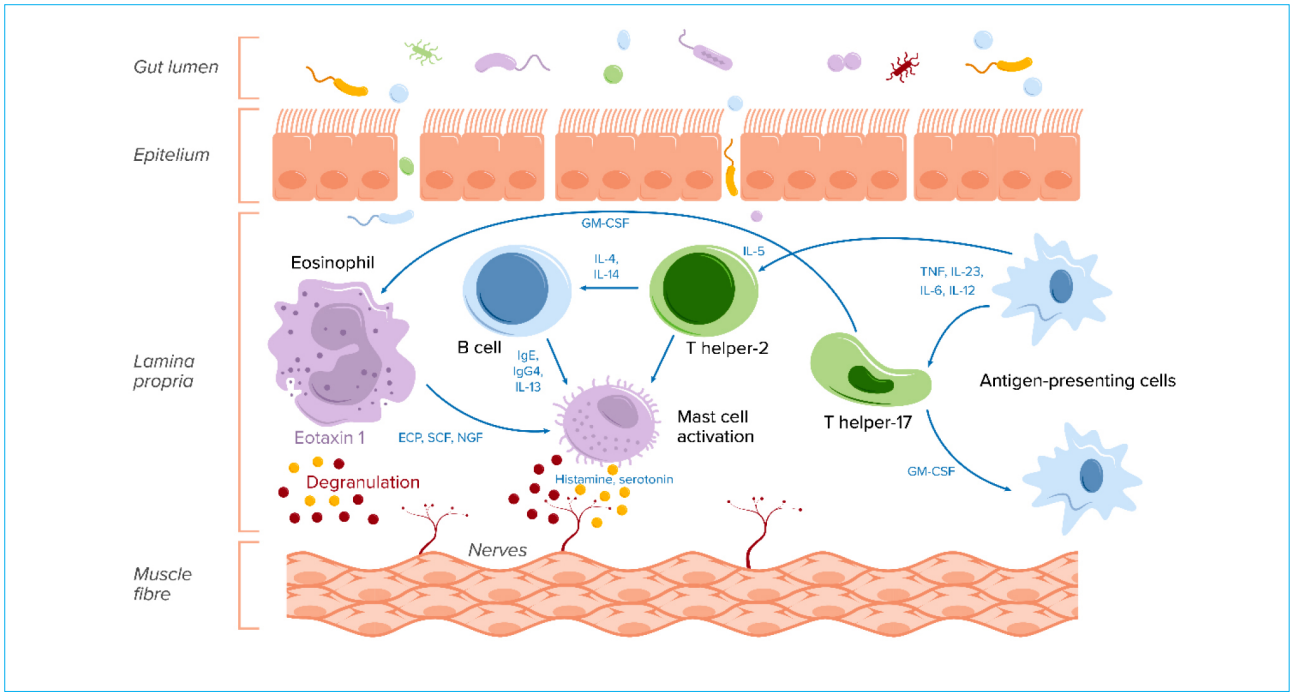


Figure 1. Schematic representation of disorders leading to the development of low-grade inflammation in the gastrointestinal mucosa in functional diseases of the digestive organs: GM-SCF — granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL — interleukin; TNF — tumor necrosis factor; NGF — nerve growth factor; SCF — stem cell factor; ECP — eosinophil cationic protein; Ig — immunoglobulin

Рисунок 1. Схематическое изображение нарушений, приводящих к развитию воспаления низкой степени в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта при функциональных заболеваниях органов пищеварения: Gut lumen — Просвет кишечника; Epithelium — Эпителий; Lamina propria — Собственная пластинка слизистой оболочки; Muscle fiber — Мышечное волокно; Eosinophil — Эозинофил; GM-CSF — ГМ-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор); IL — интерлейкин; TNF — фактор некроза опухоли; B-cell — B-лимфоцит; Ig — immunoglobulin; T helper 2 — T-хелпер-2; Mast cell activation — Активация мастоцитов; T helper 17 — T-хелпер-17; Antigen-presenting cells — Антиген-представляющие клетки; Eotaxin 1 — Эотаксин 1; ECP — эозинофильный катионный белок; SCF — фактор стволовых клеток; NGF — фактор роста нервов; Histamine, serotonin — Гистамин, серотонин; Degranulation — Дегрануляция; Nerves — Нервы

corresponding to eosinophilic inflammation and mastocytosis), as well as T-lymphocytes is noted; disruption of the integrity of intercellular contacts is characteristic. Similar changes are convincingly demonstrated in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome with diarrhea (in the mucous membrane of the duodenum and colon, respectively). Data regarding the determination of the type of T-lymphocytes remain ambiguous, but it can be concluded that the overall picture corresponds to inflammation mediated by T-helpers 2 and 17 [2–5]. Moderately elevated calprotectin levels may be detected in patients' feces. Increased levels and activity of mast cells and T-lymphocytes have also been described in functional biliary tract diseases [6]. Due to the complexity of morphologic assessment of the state of the bile ducts, data on this problem are limited.

Under conditions of increased permeability of the epithelium and penetration of bacterial components and other lumenal antigens into the submucosal layer, activation of antigen-presenting cells with the secretion of proinflammatory cytokines and involvement of T-helpers 2 and 17, B-lymphocytes, and mastocytes is observed. T-helpers 17, through secretion of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, help maintain the activity of antigen-presenting cells and eosinophil recruitment. T-helpers 2 due to interleukin-4 (IL-4) secretion stimulate functional activity of B-lymphocytes, their transformation into plasmacytes and secretion of IgE, IgG4, IL-13 stimulating functional activity and degranulation of mastocytes. The content of mastocyte and eosinophil granules (histamine, serotonin, eotaxin-1, etc.) contribute to the maintenance of inflammation, the formation of visceral hypersensitivity and motor disorders (Fig. 1).

One of the central roles in the development of subclinical inflammation belongs to mastocytes.

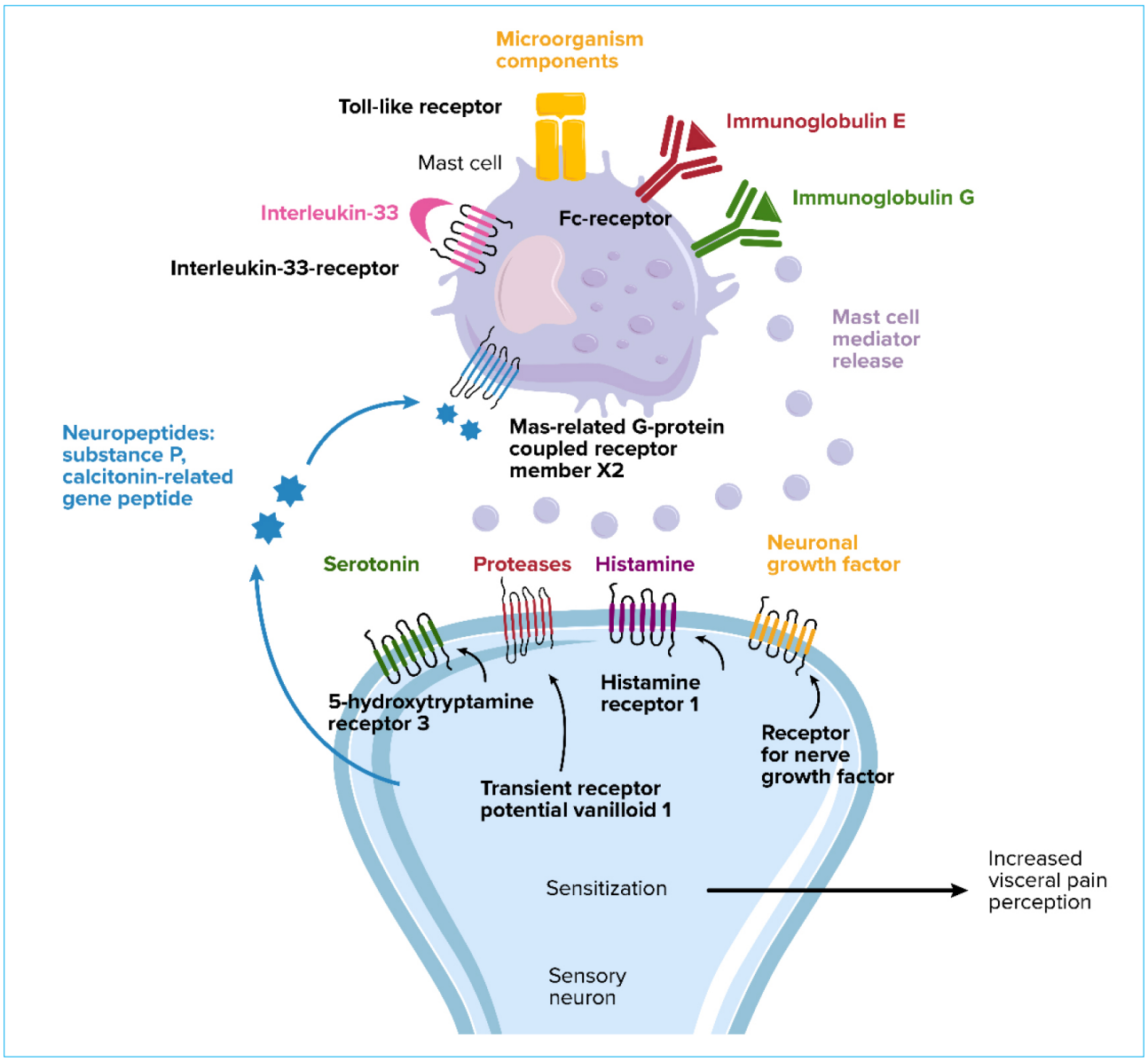


Figure 2. Mutual influence of capsaicin-sensitive neurons and mast cells, underlying the formation of visceral hypersensitivity and motor disorders. Substances released during partial degranulation of mast cells cause chronic excitation of neurons and changes in the functioning of neuroglia with the formation of visceral hypersensitivity, which is accompanied by the secretion of neurotransmitters that support the activation of mast cells

Рисунок 2. Взаимное влияние капсаицин-чувствительных нейронов и мастоцитов, лежащее в основе формирования висцеральной гиперчувствительности и нарушений моторики. Выделяющиеся при частичной дегранулляции мастоцитов вещества вызывают хроническое возбуждение нейронов и изменение работы нейроглии с формированием висцеральной гиперчувствительности, что сопровождается секрецией нейромедиаторов, поддерживающих активацию мастоцитов: Microorganism components — компоненты микроорганизмов; Toll-like receptor — толл-подобный рецептор; Immunoglobulin E — иммуноглобулин E; Mast cell — тучная клетка; Interleukin-33 — интерлейкин-33; Fc-receptor — рецептор для Fc-фрагмента иммуноглобулина; Immunoglobulin G — иммуноглобулин G; Interleukin-33-receptor — рецептор интерлейкина-33; Mast cell mediator release — высвобождение медиатора тучных клеток; Neuropeptides: substance P, calcitonin-related gene peptide — Нейропептиды: субстанция P, пептид гена, родственного кальцитонину; Mas-related G-protein coupled receptor member X2 — G-белок-сопряженный X2-рецептор, связанный с Mas-белком; Serotonin — серотонин; Proteases — протеазы; Histamine — гистамин; Neuronal growth factor — фактор роста нейронов; 5-hydroxytryptamine receptor 3 — серотониновый рецептор 3-го типа; Histamine receptor 1 — гистаминовый рецептор 1-го типа; Receptor for nerve growth factor — рецептор фактора роста нервов; Transient receptor potential vanilloid 1 — капсаициновый рецептор; Sensitization — сенсибилизация; Increased visceral pain perception — повышенное восприятие висцеральной боли; Sensory neuron — сенсорный нейрон

These cells express a variety of receptors — toll-like receptors (TLR), receptors to immunoglobulins E and G, complement components, Mas-related G-protein coupled receptor member X2 (MRGPRX2) and others. MRGPRX2 has been attributed a specific role in the pathogenesis of inflammation, visceral pain and motility disorders in functional digestive diseases. The receptor interacts with a variety of immune mediators (eosinophil proteins, proteases, defensins, etc.), neuropeptides (substance P, cortistatin, vasointegrin peptide, pituitary adenylate cyclase activating polypeptide), components contained in the lumen (pathogen-associated molecular pattern). Given the susceptibility of mastocytes to a variety of stimuli, it can be assumed that in the mucosa they act as "sensors" and simultaneously as "effectors" (along with neuroendocrine, bundle, dendritic and epithelial cells) [7]. The accumulation of mastocytes makes the gastrointestinal tract more susceptible to endogenous and intraluminal stimuli — microbial products and components, chemical constituents of food, stress, etc. Gastrointestinal mastocytes are in close contact with sensory endings of the vagus nerve expressing capsaicin receptors (TRPV1), and the functional relationship between them has been attributed great importance in the development of visceral hypersensitivity (Fig. 2) [8]. As part of low-grade inflammation, there is production of proinflammatory cytokines (IL-1β, -6, -8, tumor necrosis factor α (TNFα), interferon γ) and matrix metalloproteinases that can enter the systemic circulation. A significant increase in serum IL-6, -8, TNFα content has been shown in various variants of irritable bowel syndrome and functional constipation [9–11].

Cytokinemia is considered as a possible cause for the development of extraintestinal manifestations in functional diseases of the gastrointestinal tract. In particular, the content of proinflammatory cytokines has been shown to correlate with the impact of increased fatigue on the quality of life in irritable bowel syndrome (IBS) [12]. Under the influence of activated immune cells and cytokines produced by them, activation of afferent endings of the vagus nerve and microglia is observed; cytokines penetrate the blood-brain barrier. This influence causes functional changes in brain areas involved in emotion processing and mood regulation (insula, amygdala, ventral part of the corpus striatum, anterior cingulate cortex, prefrontal cortex). All these data indicate the systemic nature of inflammation in functional diseases [3, 13].

Increased intestinal permeability, changes in the intestinal microbiota (in particular, increased population of *Bacteroidetes* spp.) and excessive bacterial growth, which are significantly more frequently detected in patients with functional digestive diseases, play an undoubted role in the maintenance of low-grade inflammation [13, 14].

In about 30 % of cases, there is a combination of functional gastrointestinal diseases. The most characteristic combination is functional dyspepsia (FD) and IBS: among patients with FD, the prevalence of IBS ranges from 13 % to 46 % and is, on average, 8 times higher compared to the population; 42–87 % of patients with IBS have diagnostic criteria for FD at the same time. Almost half of patients with IBS have biliary motor dysfunction. In case of combination, the number and severity of symptoms are significantly higher, and the associated autonomic and psychoemotional disturbances are more pronounced [15]. The combination of FD, IBS and functional biliary disorders with heartburn, gastroesophageal reflux disease is also very characteristic [16]. The basis for this, apparently, are motility disorders with retrograde reflux of luminal contents — gastroesophageal and duodenogastric reflux, malfunction of natural clearance of the gastrointestinal tract.

Pathogenesis of functional diseases of the biliary tract has its own peculiarities: lithogenicity of bile, changes in contractile function of the gallbladder and biliary sphincters play a major role in their development. The result can be an altered response of smooth muscle cells to cholecystokinin and impaired relaxation of the sphincters and emptying of the gallbladder, as well as increased secretion of mucin and the formation of bile crystals and microliths, which contribute to the development of chronic inflammation. Under these conditions, visceral hypersensitivity is formed and myocyte response to cholecystokinin is impaired [17, 18].

Of great scientific and practical interest is the opinion that there may be a sequence of events in which gallbladder dysfunction and, presumably, concurrent sphincter of Oddi dysfunction predispose to the development of cholelithiasis (Fig. 3). After cholecystectomy, persistent or newly formed dysfunction of the sphincter of Oddi is the cause of biliary pain episodes, representing one of the variants of situations when the patient is diagnosed with postcholecystectomy syndrome. However, it is advisable to avoid such a general wording of the diagnosis; it is necessary to establish the specific cause of the symptoms present — postoperative complication, dysfunction of the sphincter of Oddi or other functional disease, recurrence of stone formation, etc.

In Russia, about 200,000 cholecystectomies are performed annually. Gallbladder removal does not compensate for the complex pathophysiologic

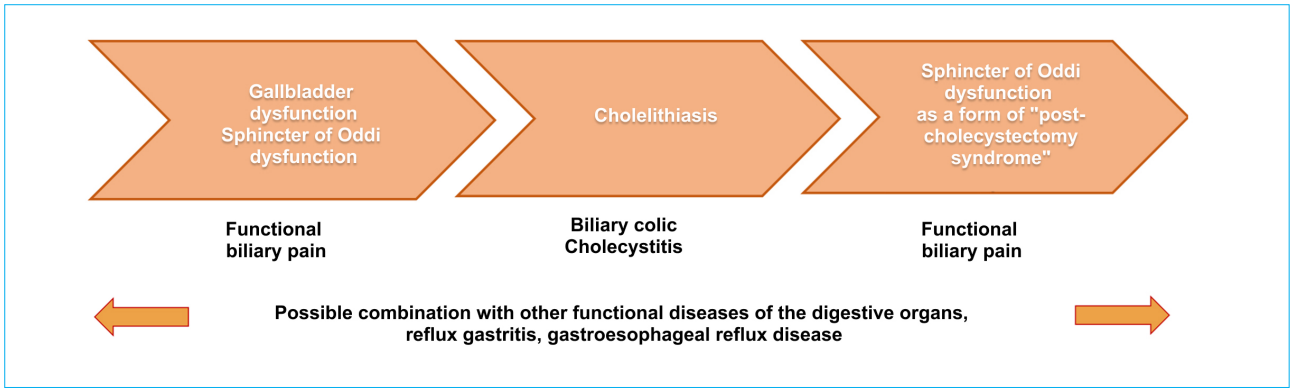


Figure 3. A sequence of events reflecting the progression of functional biliary disorder with the addition of organic changes

Рисунок 3. Последовательность событий, отражающая прогрессирование функционального билиарного расстройства с присоединением органических изменений: Gallbladder dysfunction, Sphincter of Oddi dysfunction — дисфункция желчного пузыря, дисфункция сфинктера Одди; Cholelithiasis — желчнокаменная болезнь; Sphincter of Oddi disfunction as a form of "postcholecystectomy syndrome" — дисфункция сфинктера Одди как форма «постхолецистэктомического синдрома»; Functional biliary pain — функциональная билиарная боль; Biliary colic, Cholecystitis — желчная колика, холецистит; Possible combination with other functional diseases of the digestive organs, reflux gastritis, gastroesophageal reflux disease — возможно сочетание с другими функциональными заболеваниями органов пищеварения, рефлюкс-гастритом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

abnormalities underlying the development of cholelithiasis. Up to 50 % of patients in different terms after cholecystectomy complain of abdominal pain, unstable stools, flatulence. In half of the cases, these symptoms are due to pre-existing functional diseases (FD and IBS) and are also associated with sphincter of Oddi dysfunction [19]. More than 80 % of patients both at the stage of gallbladder dysfunction and after cholecystectomy have gastric and/or duodenal motility disorders. Almost all patients with sphincter of Oddi dysfunction after cholecystectomy show signs of decreased duodenal motility, half of them have duodenogastric reflux; microscopic signs of inflammation, cholesterosis, muscle hypertrophy, fibrosis and adenomyomatosis are found in papillary tissue samples in more than half of cases [18].

Functional diseases of the gastrointestinal and biliary tract may contribute to the development of chronic pancreatitis. Pancreatic sphincter of Oddi dysfunction increases the risk of acute pancreatitis attacks. The trigger mechanism of biliary pancreatitis development is pressure increase in the ductal system, which can be caused by functional causes — dyssynergy of the sphincter apparatus of the distal biliary tracts and the main pancreatic duct, hypertonus of the sphincter of Oddi [20]. Biliary motility disorders prevent timely and full flow of bile and pancreatic juice into the duodenum. Slow motility (e.g., gastro- or duodenostasis) contributes to impaired mixing of enzymes with chyme, whereas rapid transit of intestinal contents is accompanied by a decrease in enzyme concentration as a result of dilution [21]. On the other hand, the influence of external pancreatic secretion (enzymes and bicarbonates) on the gastrointestinal tract is relevant. Disruption of secretion may contribute to the development of functional gastrointestinal disorders [22].

Subclinical systemic inflammation not only serves as a basis for the development of gastrointestinal clinical symptoms — epigastric pain, postprandial distress syndrome, intestinal motility disorders, biliary pain, but probably can contribute to the addition of extraintestinal manifestations — asthenia, migraine, headache, reduces the quality of life of patients [23].

A number of experts consider methods of influencing low-grade inflammation in the mucous membrane as one of the promising areas of treatment for functional diseases of the gastrointestinal and biliary tract [11].

Trimebutine is widely used for the treatment of functional diseases of the gastrointestinal and biliary tract. This drug exhibits agonist properties of peripheral μ-, κ- and δ-receptors and does not pass through the blood-brain barrier into the central nervous system. Trimebutine stimulates the release of motilin and regulates the production of other enterohormones — vasoactive intestinal peptide, gastrin and glucagon. Trimebutine stimulates gastric emptying, induces phase III of the migratory motor complex in the intestine and normalizes contractile activity of the colon. Due to some multidirectional effect of stimulation of μ-,

Table. Results of studies of the drug Trimedat® in functional gastrointestinal disorders
Таблица. Результаты исследований препарата Тримедат® при функциональных гастроэнтерологических расстройствах

Reference *Источник*	FD group *Группа ФР*	*n*	Results *Результаты*
Kardasheva S.S., et al., 2018 [29] *Кардашева С.С. и др., 2018 [29]*	FD / *ФД*	100	Reduction in the severity of the main symptoms and a significant increase in the quality of life *Уменьшение выраженности основных симптомов и достоверное повышение качества жизни*
Kountouras J., et al., 2020 [30]		185	Decreased symptom severity according to the GDSS questionnaire, increased gastric emptying rate *Уменьшение тяжести симптомов по опроснику GDSS, увеличение скорости опорожнения желудка*
Young Y.J., et al., 2017 [31]		4473	Higher efficacy than itopride and acotiamide and the same as domperidone and metoclopramide, but unlike the latter, trimebutine is suitable for course administration *Более высокая эффективность, чем у итоприда и акотиамида, и такая же, как у домперидона и метоклопрамида, но, в отличие от последних, тримебутин подходит для курсового приема*
Svistunov A.A., et al., 2018 [32] *Свистунов А.А. и др., 2018 [32]*	Gallbladder and sphincter of Oddi dysfunction *Дисфункция желчного пузыря и сфинктера Одди*	85	Statistically significant normalization of the contractile-evacuation function of the gallbladder and sphincter of Oddi *Статистически значимая нормализация сократительно-эвакуаторной функции желчного пузыря и сфинктера Одди*
Ivashkin V.T., et al., 2018 [33] *Ивашкин В.Т. и др., 2018 [33]*		100	Reducing the severity of biliary pain, nausea, bloating *Уменьшение тяжести билиарной боли, тошноты, вздутия живота*
Yakovenko E.P., et al., 2014 [34] *Яковенко Э.П. и др., 2014 [34]*		96	Clinical remission in 96 % of patients, which was maintained in 94 % of them for at least 1 month after drug discontinuation *Клиническая ремиссия у 96 % пациентов, которая сохранялась у 94 % из них в течение не менее 1 мес. после отмены препарата*
Vitton V., et al., 2008 [35]		59	Treatment with trimebutine + nitrates on demand allowed 77 % of patients to avoid sphincterotomy *Терапия тримебутином + нитраты по требованию позволила 77 % пациентов избежать выполнения сфинктеротомии*
Andreev D.N., et al., 2021 [36] *Андреев Д.Н. и др., 2021 [36]*	FD, IBS, biliary dysfunction, sphincter of Oddi dysfunction *ФД, СРК, дисфункция желчевыводящих путей, дисфункция сфинктера Одди*	3831	Relief of pain/burning sensation in the epigastric region, biliary pain, feeling of fullness in the stomach and early satiety/feeling of heaviness, heartburn, belching, bloating, bowel disorders (constipation, diarrhea, their alternation) *Купирование боли / чувства жжения в эпигастральной области, билиарной боли, чувства переполнения желудка и раннего насыщения /чувства тяжести, изжоги, отрыжки, вздутия живота, нарушений стула (запор, диарея, их чередование)*
Ruepert L., et al., 2011 [25]	IBS / *СРК*	1392	Superior to placebo in relieving/ relieving abdominal pain *Превосходит плацебо в купировании/ облегчении боли в животе*

Note: FD — functional disorders, FD — functional dyspepsia, IBS — irritable bowel syndrome, *n* — number of patients.
Примечание: ФР — функциональные расстройства, ФД — функциональная диспепсия, СРК — синдром раздраженного кишечника, *n* — число пациентов.

κ- and δ-receptors, trimebutine modulates motility throughout the gastrointestinal tract and biliary tract, normalizes visceral sensitivity [24]. The efficacy of trimebutine in the treatment of IBS was confirmed in a 2011 Cochrane Library meta-analysis [25]. The results of another meta-analysis of clinical trials showed that the difference between trimebutine at therapeutic doses and placebo with regard to adverse events was not statistically significant [26]. In both functional and organic diseases with spastic pain, trimebutine (Trimedat®) showed greater efficacy than other antispasmodics not only in terms of gastrointestinal symptoms but also in terms of improved quality of life (Table) [27, 28].

In recent years, evidence has emerged that the therapeutic potential of trimebutine has not yet been fully understood. Trimebutine exhibits anti-inflammatory activity by inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines, including IL-6 (Fig. 4). The anti-inflammatory effects of trimebutine have been demonstrated in experiments. Trimebutine pretreated macrophages produced less IL-6 under conditions of endotoxin stimulation. Administration of trimebutine to mice with experimental sepsis induced by endotoxin improved their survival [37]. The drug blocks common intracellular components of three signaling cascades. The first cascade is associated with the activation of the RAGE ectodomain involved in the development of inflammation under the influence of a variety of stimuli. The second is with the activation of TLR4 under the action of lipopolysaccharide of gram-negative bacteria. The third is with the activation of TLR2 under the influence of components of gram-positive bacteria. Trimebutine blocks IRAK1 and ERK1/2 molecules and the subsequent activation of JNK and κB nuclear factor. As a consequence, the proinflammatory signal is not transmitted to the cell nucleus and the production of proinflammatory cytokines does not occur. Moreover, trimebutine blocks TLR-7/8/9, which interact with microbial RNAs and are involved in endosome formation.

The combination of antispasmodic, prokinetic, analgesic and anti-inflammatory action make

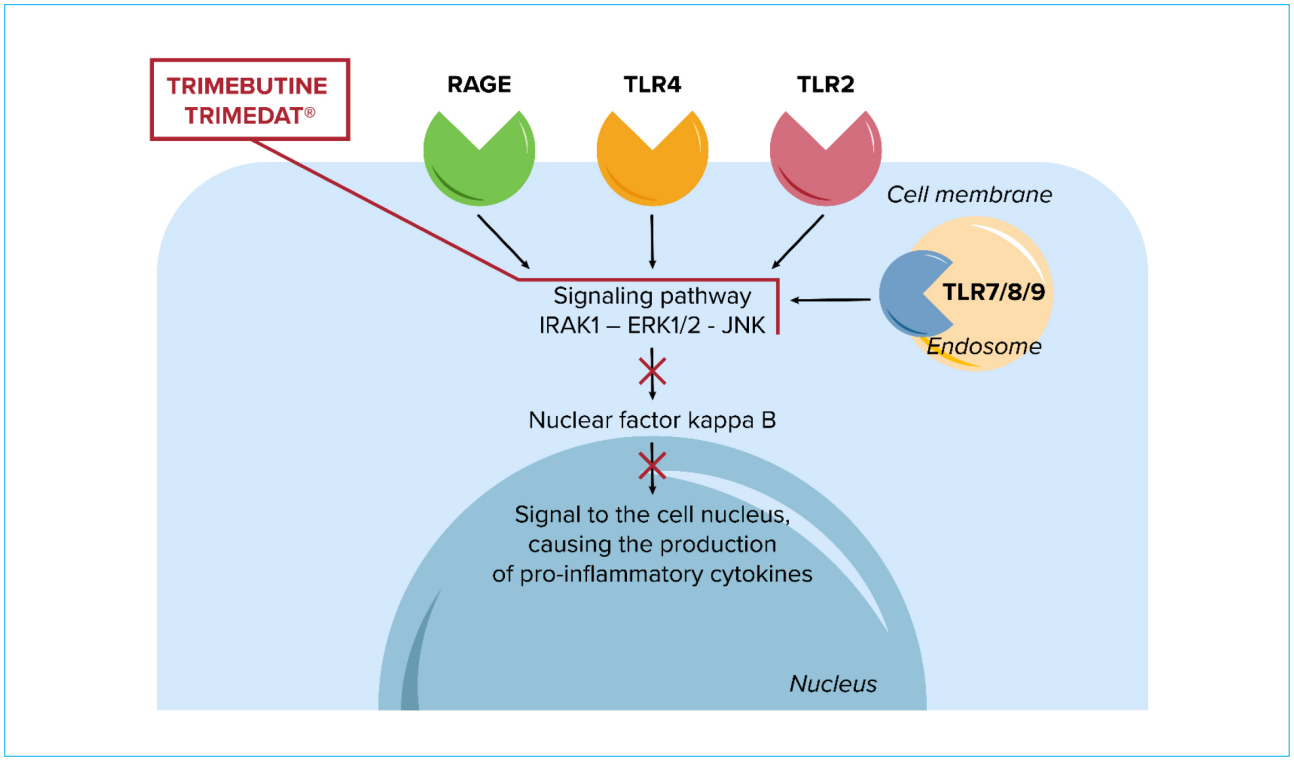


Figure 4. Mechanisms of the anti-inflammatory action of trimebutine: RAGE — receptor for advanced glycation end products; TLR — toll-like receptor; IRAK1 — Interleukin-1 receptor-associated kinase 1; ERK — extracellular signal-regulated kinase; JNK — c-Jun N-terminal kinase

Рисунок 4. Механизмы противовоспалительного действия тримебутина: RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования; TLR — толл-подобный рецептор; Cell membrane — мембрана клетки; Signalling pathway — сигнальный каскад; IRAK1 — киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина-1; киназа, регулируемая внеклеточным сигналом; JNK— c-Jun N-концевая киназа; Nuclear factor κB — Ядерный фактор κB; Signal to the cell nucleus, causing the production of proinflammatory cytokines — Сигнал к ядру клетки, вызывающий выработку провоспалительных цитокинов; Cell nucleus — ядро клетки

trimebutine (Trimedat®) a multitarget product due to its effect on all key pathophysiological components of functional diseases of the gastrointestinal and biliary tract.

Trimedat® is the most studied product of trimebutine in the Russian Federation (Table). In a number of works of the past years, anti-inflammatory effect of Trimedat® was already noted, in particular, in patients with IBS along with pain reduction, after a 4-week administration normalization of calprotectin activity in feces was observed [38]. Interestingly, even in ulcerative colitis trimebutine has a marked anti-inflammatory effect: the addition of the product to mesalazine in the treatment of patients with ulcerative colitis for 8 weeks resulted in a more pronounced decrease in the level of proinflammatory cytokines — TNFα and IL-23, as well as in serum ESR and D-dimer, which allowed to achieve a more pronounced clinical effect [39]. In addition to anti-inflammatory activity, the neuroregenerative potential of trimebutine has recently been described. In experimental spinal cord injury in mice, the use of trimebutine was accompanied by a decrease in the severity of glial scarring and enhanced regenerative growth of axons, improved recovery of locomotor function [40]. Thus, the fact that Trimedat® has, in addition to its antispasmodic, prokinetic and analgesic, anti-inflammatory and neuroregenerative mechanisms of action, allows it to affect deeper links in the pathogenesis of functional diseases of the gastrointestinal and biliary tract and makes it easier for the doctor to select drug therapy, while simultaneously reducing the drug burden on the patient [41]. New data present Trimedat® as a versatile multi-target motility regulator with analgesic and anti-inflammatory effects. Patients reported relief of symptoms as early as 20 minutes after trimebutine administration [42].

Treatment of functional biliary disorders represents a special area of Trimedat® use. Given the close relationship between the function of the biliary system and the state of the stomach and duodenum, elements of the prokinetic effect of trimebutine may be particularly useful. Trimebutine is one of the few products (along with nifedipine, phosphodiesterase type IV inhibitors, hyoscine butyl bromide, octreotide, and nitrates) included in clinical guidelines for the treatment of sphincter of Oddi dysfunction. Trimebutine is a drug for which there is rigorous evidence-based data on efficacy in the treatment of sphincter of Oddi dysfunction [21]. 77 % of patients with sphincter of Oddi dysfunction after cholecystectomy avoided sphincterotomy while taking trimebutine and nitrates [35]. Trimedat® can be classified as the product of choice for the treatment of gallbladder and sphincter of Oddi dysfunction, which has been demonstrated in various studies involving more than 1000 patients [32–34].

The normalizing effect of trimebutine on gastrointestinal motility throughout the gastrointestinal tract and the anti-inflammatory effect of Trimedat® explain its positive effect on symptoms of gastro-esophageal and duodenogastric reflux [43, 44]. A meta-analysis of clinical trials showed that trimebutine is more effective than itopride and acotiamide in the treatment of functional dyspepsia and as effective as domperidone and metoclopramide, but unlike the latter, it is suitable for course administration [31].

Resolution of the Expert Panel

1. Low-grade inflammation associated with the development of visceral hypersensitivity and impaired motility plays a significant role in the pathogenesis of functional gastrointestinal diseases. The features that characterize such inflammation include an increased content of activated mast cells and eosinophils, T-helpers 2 and T-helpers 17 against the background of decreased permeability of the epithelial barrier.

2. The entry of proinflammatory mediators into the blood in functional gastrointestinal diseases can contribute to the development of extraintestinal symptoms, including those from the central nervous system (asthenia, headache).

3. Common mechanisms of the pathogenesis of functional gastrointestinal disorders serve as the basis for the frequent combination of various functional diseases in one patient.

4. Functional diseases of the biliary tract may contribute to the development of organic lesions (cholelithiasis, recurrent acute, chronic pancreatitis) or aggravate the course of concomitant organic diseases of the gastrointestinal tract (for example, contributing to the development of secondary exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis).

5. Trimedat® has a multitarget effect on the main pathophysiological links of functional disorders of the gastrointestinal tract due to the normalization of motility and visceral sensitivity and due to the anti-inflammatory effect, which contributes to the complete elimination of symptoms and the achievement of stable remission in irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, dysfunction of the gallbladder and sphincter of Oddi and their combination.

6. Further studies of the anti-inflammatory and neuroregenerative effect of Trimedat® in functional disorders of the gastrointestinal tract are advisable.

References / Литература

1. *Sperber A.D., Bangdiwala S.I., Drossman D.A., Ghoshal U.C., Simren M., Tack J., et al.* Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021;160(1):99–114.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. *Силаева А.С., Буеверова Е.Л., Шульпекова Ю.О.* Дуоденальная эозинофилия при функциональной диспепсии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2023;33(2):87–94. [*Silaeva A.S., Bueverova E.L., Shulpekova Yu.O.* Duodenal eosinophilia in functional dyspepsia. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):87–94. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-87-94
3. *Burns G., Carroll G., Mathe A., Horvat J., Foster P., Walker M.M., et al.* Evidence for local and systemic immune activation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):429–36. DOI: 10.1038/s41395-018-0377-0
4. *Wouters M.M., Vicario M., Santos J.* The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2016;65(1):155–68. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309151
5. *Burns G.L., Bruce J.K., Minahan K., Mathe A., Fairlie T., Cameron R., et al.* Type 2 and type 17 effector cells are increased in the duodenal mucosa but not peripheral blood of patients with functional dyspepsia. *Front Immunol*. 2023:13:1051632. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1051632
6. *Arshi J., Layfield L.J., Esebua M.* Mast cell infiltration and activation in the gallbladder wall: Implications for the pathogenesis of functional gallbladder disorder in adult patients. *Ann Diagn Pathol*. 2021;54:151798. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2021.151798
7. *Oshima T.* Functional dyspepsia: Current understanding and future perspective. *Digestion*. 2024;105(1):26–33. DOI: 10.1159/000532082
8. *Defaye M., Abdullah N.S., Iftinca M., Hassan A., Agosti F., Zhang Z., et al.* Gut-innervating TRPV1+ neurons drive chronic visceral pain via microglial P2Y12 receptor. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2022;13(4):977–99. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.12.012
9. *Seyedmirzaee S., Hayatbakhsh M.M., Ahmadi B., Baniasadi N., Bagheri Rafsanjani A.M., Nikpoor A.R., et al.* Serum immune biomarkers in irritable bowel syndrome. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(5):631–7. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.12.013
10. *Mokhtare M., Alimoradzadeh R., Agah S., Mirmiranpour H., Khodabandehloo N.* The association between modulating inflammatory cytokines and constipation of geriatrics in Iran. *Middle East J Dig Dis*. 2017;9(4):228–34. DOI: 10.15171/mejdd.2017.78
11. *Kumar S., Singh P., Kumar A.* Targeted therapy of irritable bowel syndrome with anti-inflammatory cytokines. *Clin J Gastroenterol*. 2022;15(1):1–10. DOI: 10.1007/s12328-021-01555-8
12. *Norlin A.K., Walter S., Icenhour A., Keita A.V., Elsenbruch S., Bednarska O., et al.* Fatigue in irritable bowel syndrome is associated with plasma levels of TNF-alpha and mesocorticolimbic connectivity. *Brain Behav Immun*. 2021;92:211–22. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.11.035
13. *Šojat D., Volarić M., Keškić T., Volarić N., Cerovečki V., Trtica Majnarić L.* Putting functional gastrointestinal disorders within the spectrum of inflammatory disorders can improve classification and diagnostics of these disorders. *Biomedicines*. 2024;12(3):702. DOI: 10.3390/biomedicines12030702
14. *Wei L., Singh R., Ro S., Ghoshal U.C.* Gut microbiota dysbiosis in functional gastrointestinal disorders: Underpinning the symptoms and pathophysiology. *JGH Open*. 2021;5(9):976–87. DOI: 10.1002/jgh3.12528
15. *Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Берко О.М.* Синдром перекреста функциональных гастроинтестинальных расстройств: общие механизмы патогенеза как ключ к рациональной терапии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(4):95–103. [*Mekhdiyev S.N., Mekhdieva O.A., Berko O.M.* Overlap of functional gastrointestinal disorders: Common mechanisms of pathogenesis as a key to rational therapy. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(4):95–103. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-4-95-103
16. *Lee S.W., Chang C.S.* Impact of overlapping functional gastrointestinal disorders on the quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(2):176–84. DOI: 10.5056/jnm19006
17. *Simon D.A., Friesen C.A., Schurman J.V., Colombo J.M.* Biliary dyskinesia in children and adolescents: A mini review. *Front Pediatr*. 2020;8:122. DOI: 10.3389/fped.2020.00122
18. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al.* Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
19. *Кучерявый Ю.А.* Боль и диспепсия после холецистэктомии. *Доктор.Ру. Гастроэнтерология*. 2016;118(1):27–32. [*Kutcheryavy Yu.A.* Pain and dyspepsia following cholecystectomy. *Doctor.Ru. Gastroenterology*. 2016;118(1):27–32. (In Russ.)].
20. *Ильченко А.А.* Билиарный панкреатит. *РМЖ*. 2012;20(15):803. [Ilchenko A.A. Biliary pancreatitis. *Russian Medical Journal*. 2012;20(15):803. (In Russ.)].
21. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S.* Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016:S0016-5085(16)00224-9. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
22. *Futagami S., Wakabayashi M.* Pancreatic dysfunction and duodenal inflammatory responses coordinate with refractory epigastric pain including functional dyspepsia: A narrative review. *J Nippon Med Sch*. 2022;89(3):255–62. DOI: 10.1272/jnms.JNMS.2022_89-311
23. *Zanchi C., Pintaldi S., Di Leo G., Ronfani L., Zamagni G., Viel M., et al.* Fifteen-years follow-up in a cohort of children with functional gastrointestinal disorders: Prevalence and risk factors to develop neuropsychiatric disorders and other comorbidities. *Children (Basel)*. 2021;8(10):838. DOI: 10.3390/children8100838
24. *Delvaux M., Wingate D.* Trimebutine: Mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–46. DOI: 10.1177/030006059702500501
25. *Ruepert L., Quartero A.O., de Wit N.J., van der Heijden G.J., Rubin G., Muris J.W.* Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD003460. DOI: 10.1002/14651858.CD003460.pub3
26. *Poynard T., Regimbeau C., Benhamou Y.* Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(3):355–61. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.00937.x
27. *Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А., Рейхарт Д.В., Шифрин О.С., Бениашвили А.Г., Ляшенко О.С. и др.* Эффективность наиболее часто назначаемых групп препаратов у пациентов с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта — синдромом функциональной диспепсии и синдромом раздраженного кишечника (Результаты наблюдательного исследования). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016;26(4):14–23. [*Ivashkin V.T., Poluektova Ye.A., Reykhart D.V., Shifrin O.S., Beniashvili A.G.,*

Lyashenko O.S., et al. Efficacy of drugs most commonly prescribed at functional gastrointestinal diseases (functional dyspepsia syndrome and irritable bowel syndrome) observational study results. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016;26(4):14–23. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-4-14-23
28. *Rahman M.Z., Ahmed D.S., Mahmuduzzaman M., Rahman M.A., Chowdhury M.S., Barua R., et al.* Comparative efficacy and safety of trimebutine versus mebeverine in the treatment of irritable bowel syndrome. *Mymensingh Med J*. 2014;23(1):105–13.
29. *Кардашева С.С., Картавенко И.М., Максимова Н.Б., Юрьева Е.Ю., Попова И.Р., Павлов Ч.С. и др.* Эффективность тримебутина малеата в лечении пациентов с функциональной диспепсией: результаты наблюдательного исследования «TREND». *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(5):67–76. [*Kardasheva S.S., Kartavenko I.M., Maksimova N.B., Yurieva E.Yu., Popova I.R., Pavlov Ch.S., et al.* Efficacy of trimebutine maleate (Trimedat®) in the treatment of patients with functional dyspepsia: Results of the "TREND" observational study. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(5):67–76. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-5-67-76
30. *Kountouras J., Gavalas E., Papaefthymiou A., Tsechelidis I., Polyzos S.A., Bor S., et al.* Trimebutine maleate monotherapy for functional dyspepsia: A multicenter, randomized, double-blind placebo controlled prospective trial. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(7):339. DOI: 10.3390/medicina56070339
31. *Yang Y.J., Bang C.S., Baik G.H., Park T.Y., Shin S.P., Suk K.T., et al.* Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: Bayesian network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17(1):83. DOI: 10.1186/s12876-017-0639-0
32. *Свистунов А.А., Буторова Л.И., Осадчук М.А., Киреева Н.В., Токмулина Г.М., Ардатская М.Д.* Синдром билиарной боли в свете Римских критериев IV: рациональный подход к выбору спазмолитической терапии в клинической практике. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):59–69. [*Svistunov A.A., Butorova L.I., Osadchuk M.A., Kireeva N.V., Tokmulina G.M., Ardatskaya M.D.* The biliary pain syndrome in the context of Rome IV criteria: the rational approach to the choice of spasmolytic therapy in the clinical practice. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(2):59–69. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/dokgastro20187259
33. *Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С., Попова И.Р., Шульпекова Ю.О.* Тримебутина малеат в лечении функциональных билиарных расстройств: результаты наблюдательного исследования Tribune. *Медицинский Совет*. 2018;21:117–25. [*Ivashkin V.T., Pavlov C.S., Popova I.R., Shulpekova Yu.O.* Trimebutine maleate in the treatment of functional biliary disorders: Tribune study results. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;21:117–25. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-117-125
34. *Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Каграманова А.В.* Агонист опиатных рецепторов тримебутин в терапии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди. *Лечащий Врач*. 2014;2:56–60. [*Yakovenko E.P., Agafonova N.A., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Kagramanova A.V.* Opioid receptors agonist Trimebutine in treatment of functional gallbladder and Oddy's sphincter disorders. *Lechaschi Vrach*. 2014;2:56–60. (In Russ.)].
35. *Vitton V., Delpy R., Gasmi M., Lesavre N., Abou-Berdugo E., Desjeux A., et al.* Is endoscopic sphincterotomy avoidable in patients with sphincter of Oddi dysfunction? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20(1):15–21. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282eeb4a1
36. *Андреев Д.Н., Маев И.В.* Эффективность тримебутина в рамках лечения функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта и желчных путей: наблюдательное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):897–903. [*Andreev D.N., Maev I.V.* Efficacy of trimebutine in the treatment of functional gastrointestinal disorders: an observational multicenter study. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2021;93(8):897–903. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200919
37. *Ogawa N., Nakajima S., Tamada K., Yokoue N., Tachibana H., Okazawa M., et al.* Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys*. 2021;711:109029. DOI: 10.1016/j.abb.2021.109029
38. *Корниенко Е.А., Типикина М.Ю., Кубалова С.С., Карпинчук Д.Н., Паролова Н.И.* Новые аспекты механизмов развития и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Вопросы практической педиатрии*. 2011;6(5):8–14. [*Kornienko E.A., Tipikina M.Yu., Kubalova S.S., Karpinchuk D.N., Parolova N.I.* New aspects of the mechanisms of development and treatment of irritable bowel syndrome. *Voprosy Prakticheskoi Pediatrii*. 2011;6(5):8–14. (In Russ.)].
39. *Gao M., Zuou H., Zhu Y., Chen Y.* Effect of trimebutine maleate tablets on serum TNF-α, IL-23, ESR, D-D ulcerative colitis in patients with ulcerative colitis. *Chinese Journal of Biochemical Pharmaceutics*. 2017;6:204–6.
40. *Xu J., Hu C., Jiang Q., Pan H., Shen H., Schachner M.* Trimebutine, a small molecule mimetic agonist of adhesion molecule L1, contributes to functional recovery after spinal cord injury in mice. *Dis Model Mech*. 2017;10(9):1117–28. DOI: 10.1242/dmm.029801
41. *Salvioli B.* Trimebutine: A state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2019;65(3):229–38. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02567-4
42. *Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А.* Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника и других функциональных гастроинтестинальных расстройств. *Медицинский совет*. 2016;19:82–6. [*Trukhan D.I., Grishechkina I.A., Bykhovtsev N.A.* Trimebutin in the treatment of irritable bowel syndrome and other functional gastrointestinal disorders. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016;19:82–6. (In Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2016-19-82-86
43. *Kountouras J., Chatzopoulos D., Zavos C., Boura P., Venizelos J., Kalis A.* Efficacy of trimebutine therapy in patients with gastroesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome. *Hepatogastroenterology*. 2002;49(43):193–7.
44. *Nogi K., Haruma K., Taniguchi H., Yomota E., Okajima M., Hananoki M., et al.* Duodenogastric reflux following cholecystectomy in the dog: Role of antroduodenal motor function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15(8):1233–8. DOI: 10.1046/j.1365-2036.2001.01035.x

Information about the authors

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).

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, 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).

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

Dmitry S. Bordin — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Pancreatic, Bile and Upper Gastrointestinal Pathology, A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center; Professor of the Department of Internal Medicine Propaedeutics and Gastroenterology, Russian University of Medicine; ; Professor of the Department of General Medical Practice and Family Medicine, Tver State Medical University.
Contact information: d.bordin@mknc.ru;
111123, Moscow, Entuziastov highway, 86, build. 6.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2815-3992

Tatiana L. Lapina — 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: tatlapina@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

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

Alexey V. Okhlobystin — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4617-2292

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

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3362-2968

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

Бордин Дмитрий Станиславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта, ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»; профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры общей врачебной практики и семейной медицины факультета дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: d.bordin@mknc.ru;
111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, 86, стр. 6.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2815-3992

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

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

Охлобыстин Алексей Викторович — 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: okhlobystin_a_v@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4617-2292

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/0000-0003-1312-120X

Трухманов Александр Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: alexander.trukhmanov@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3362-2968

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, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I.P. Pavlov.
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, 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

Yulia O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Submitted: 10.06.2024 Accepted: 25.07.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 10.06.2024 Принята: 25.07.2024 Опубликована: 30.08.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1
УДК 616.36-008.811.6-07-08

CC BY NC ND

Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

К.Л. Райхельсон[1]*, А.О. Буеверов[2,3], Э.А. Кондрашина[1], М.В. Маевская[2], И.Б. Хлынов[4], Е.Н. Широкова[2], В.Т. Ивашкин[2]

[1] *ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[2] *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва, Российская Федерация*
[3] *ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация*
[4] *ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Российская Федерация*

Цель: проанализировать принципы диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени, представить данные об эффективности адеметионина в лечении хронических заболеваний печени с внутрипеченочным холестазом и материалы совещания экспертов, состоявшегося в 2023 г.

Основные положения. В ходе совещания экспертов были обсуждены проблемы диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза при различных хронических заболеваниях печени, уточнена эффективность адеметионина, определены оптимальные схемы его приема.

Оценена актуальность существующего алгоритма диагностики холестаза в реальной клинической практике. Продемонстрирована эффективность адеметионина в лечении различных заболеваний печени, протекающих с внутрипеченочным холестазом (холестатические формы лекарственных поражений печени, алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, первичный билиарный холангит), проявляющаяся уменьшением клинических и лабораторных признаков холестаза. Уточнены антихолестатические механизмы действия адеметионина, которые заключаются в нормализации текучести мембран гепатоцитов, регуляции активности Nrf2, ключевого фактора транскрипции, подавлении перекисного окисления липидов и обусловленного им повреждения гепатоцитов и холангиоцитов. Рассмотрены оптимальные схемы назначения адеметионина для различных клинических ситуаций.

Выводы. Адеметионин является эффективным препаратом, который благодаря плейотропному действию и благоприятному профилю безопасности может применяться при различных хронических заболеваниях печени, сопровождающихся холестазом, в том числе в составе комплексной терапии.

Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, хронические заболевания печени, адеметионин, S-аденозил-L-метионин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Буеверов А.О., Кондрашина Э.А., Маевская М.В., Хлынов И.Б., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1

Intrahepatic Cholestasis in Chronic Liver Disease and the Role of Ademetionine in its Treatment (Literature Review and Expert Panel Resolution)

Karina L. Raikhelson[1]*, Aleksey O. Bueverov[2, 3], Elina A. Kondrashina[1], Marina V. Maevskaya[2], Igor B. Khlynov[4], Elena N. Shirokova[2], Vladimir T. Ivashkin[2]

[1] *Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[2] *I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*
[3] *M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation*
[4] *Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation*

Aim: to analyse the principles of diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases, to present data on the effectiveness of ademetionine in the treatment of chronic liver diseases with intrahepatic cholestasis and the materials of the Expert Meeting held in 2023.
Key points. During the Expert Meeting, the problems of diagnostics and treatment of intrahepatic cholestasis in various chronic liver diseases were discussed, the effectiveness of ademetionine was clarified, and optimal regimens for its administration were determined.
The relevance of the existing algorithm for diagnosing cholestasis in real clinical practice was assessed. The effectiveness of ademetionine in the treatment of various liver diseases occurring with intrahepatic cholestasis (cholestatic forms of drug-induced liver damage, alcoholic liver disease, non-alcoholic liver disease, primary biliary cholangitis) was demonstrated, manifested by a decrease in clinical and laboratory signs of cholestasis. The anticholestatic mechanisms of ademetionine action were clarified, which consist in normalizing the fluidity of hepatocyte membranes, regulating the activity of Nrf2, a key transcription factor, suppressing lipid peroxidation and the resulting damage to hepatocytes and cholangiocytes. Optimal regimens for prescribing ademetionine for various clinical situations were considered.
Conclusions. Ademetionine is an effective drug that, due to its pleiotropic action and favourable safety profile, can be used in various chronic liver diseases accompanied by cholestasis, including as a part of the complex therapy.
Keywords: intrahepatic cholestasis, chronic liver disease, ademetionine, S-adenosyl-L-methionine
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Raikhelson K.L., Bueverov A.O., Kondrashina E.A., Maevskaya M.V., Khlynov I.B., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Intrahepatic Cholestasis in Chronic Liver Disease and the Role of Ademetionine in its Treatment (Literature Review and Expert Panel Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1

Под председательством профессора М.В. Маевской состоялось совещание экспертов, посвященное обсуждению основных принципов диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза (ВПХ) при хронических заболеваниях печени (ХЗП) различной этиологии и применению адеметионина в их терапии. Профессор М.В. Маевская, открывшая совещание экспертов, отметила его актуальность в связи с растущей частотой ХЗП с ВПХ и не всегда достаточным пониманием практикующими врачами особенностей применения и механизмов действия различных гепатопротективных средств.

Профессор Е.Н. Широкова (Москва) в своем докладе подчеркнула, что холестаз является частым спутником ХЗП. Согласно определению, предложенному Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), холестаз — нарушение образования и/или оттока желчи, которое может быть бессимптомным или манифестировать слабостью, кожным зудом, неприятными ощущениями в правом верхнем квадранте живота и в ряде случаев желтухой. Холестаз считается хроническим при продолжительности более 6 месяцев. Важно помнить, что желтуха и холестаз — не тождественные понятия, желтуха не всегда сопутствует холестазу [1, 2].

Выделяют внепеченочный и внутрипеченочный холестаз в зависимости от основной анатомической локализации патологического процесса. Последний подразделяют на гепатоцеллюлярный и холангиоцеллюлярный. В отдельных случаях холестаз может быть смешанным [1, 3]. Основные причины холестаза приведены в таблице.

Важно понимать, что ВПХ потенциально может развиться при любом ХЗП, независимо от его этиологии. Он может возникнуть при естественном течении ряда ХЗП (таких как вирусные гепатиты, неалкогольный и алкогольный стеатогепатиты), выявляется при них с разной частотой и на разных стадиях заболевания, но часто указывает на прогрессирование заболевания и его тяжелое течение [4].

Диагностически значимым для холестаза считают повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в 1,5 раза от верхней границы нормы (ВГН) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в 3 раза от ВГН [1]. Бессимптомное повышение ЩФ может служить первым признаком хронического холестаза. Однако в этом случае следует исключать и внепеченочные причины лабораторных изменений, поскольку повышенная активность ЩФ часто является маркером заболеваний костной системы. О ее печеночном происхождении обычно свидетельствует параллельное повышение уровня ГГТ и/или конъюгированного билирубина, хотя следует учитывать, что изолированный подъем активности ЩФ с нормальным уровнем ГГТ встречается при отдельных заболеваниях печени (например, при прогрессирующем семейном ВПХ 1-го и 2-го типа).

Для дифференциально-диагностического поиска при холестазе наиболее удачным следует считать алгоритм, предложенный EASL (2017) (рис. 1). После обсуждения алгоритма экспертами было решено признать его полезным для использования в Российской Федерации практикующими врачами, разделив на два этапа.

Первый этап диагностического поиска проводится специалистами первичного звена (терапевты, врачи общей практики). При повышении уровня ЩФ, ГГТ и/или конъюгированного билирубина им следует уточнить данные анамнеза, провести физикальный осмотр, выполнить определение маркеров

Table. Основные причины внутрипеченочного холестаза (по EASL 2012, 2017 с изменениями)
Table. Main causes of intrahepatic cholestasis (according to EASL 2012, 2017 with modifications)

Внутрипеченочный холестаз / *Intrahepatic cholestasis*	
Гепатоцеллюлярный / *Hepatocellular*	**Гепатоцеллюлярный / *Hepatocellular***
· Алкогольный стеатогепатит / *Alcoholic steatohepatitis* · Неалкогольный стеатогепатит / *Non-alcoholic steatohepatitis* · Вирусный гепатит / *Viral hepatitis* · Холестаз при парентеральном питании / *Cholestasis in parenteral nutrition* · Сепсис-, эндотоксемия-индуцированный холестаз / *Sepsis-, endotoxemia-induced cholestasis* · Лекарственные поражения печени / *Drug-induced liver injury* · Генетические наследственные заболевания (доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 1–3-го типа, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1–3-го типа, внутрипеченочный холестаз беременных, стойкая гепатоцеллюлярная секреторная недостаточность, эритропоэтическая протопорфирия) / *Genetic diseases (benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1–3, progressive familial intrahepatic cholestasis type 1–3, intrahepatic cholestasis of pregnancy, persistent hepatocellular secretory failure, erythropoietic protoporphyria)* · Доброкачественные инфильтративные поражения: амилоидоз, саркоидоз и другие гранулематозы, болезни накопления / *Benign infiltrative diseases: amyloidosis, sarcoidosis, other granulomatosis, storage diseases* · Злокачественные инфильтративные поражения: при онкогематологических заболеваниях, метастазах / *Malignant infiltrative lesions: in oncohematological diseases, metastases* · Паранеопластический синдром (при лимфоме Ходжкина, почечноклеточном раке) / *Paraneoplastic syndrome (in Hodgkin's lymphoma, renal cell carcinoma)* · Пороки желчных протоков / *Bile duct anomalies* · Узловая регенераторная гиперплазия / *Nodular regenerative hyperplasia* · Сосудистые нарушения (синдром Бадда — Киари, вено-окклюзионная болезнь, застойная гепатопатия) / *Vascular disorders (Budd — Chiari syndrome, veno-occlusive disease, congestive hepatopathy)* · Цирроз печени (любой этиологии) / *Liver cirrhosis (of any etiology)*	· Первичный билиарный холангит / *Primary biliary cholangitis* · Первичный склерозирующий холангит / *Primary sclerosing cholangitis* · IgG4-связанный склерозирующий холангит / *IgG4-associated sclerosing cholangitis* · Вторичные склерозирующие холангиты (холангиолитиаз, ишемические, при наследственной геморрагической телеангиэктазии, васкулитах, инфекционных заболеваниях) / *Secondary sclerosing cholangitis (cholangiolithiasis, ischemic, in hereditary hemorrhagic telangiectasia, vasculitis, infectious diseases)* · Лекарственные поражения печени / *Drug-induced liver injury* · Муковисцидоз / *Cystic fibrosis* · Мальформации дуктальной пластинки: комплексы фон Мейенберга (билиарные гамартомы), синдром Кароли, врожденный фиброз печени / *Ductal plate malformations: von Meyenberg complexes (biliary hamartomas), Caroli syndrome, congenital liver fibrosis* · Реакция «трансплантат против хозяина» / *Graft-versus-host disease* · Идиопатическая дуктопения / *Idiopathic ductopenia* · Гистиоцитоз из клеток Лангерганса / *Langerhans cell histiocytosis*

вирусных гепатитов, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП). При расспросе пациента необходимо обсудить прием (особенно в течение ближайших 3 месяцев до манифестации холестаза) не только лекарственных средств (ЛС), но и различных биологически активных добавок, витаминов, трав, способных вызвать лекарственное поражение печени (ЛПП), проанализировать семейный анамнез для выявления возможных наследственных заболеваний. Следует уточнить наличие профессиональных вредностей, ранее выполненных хирургических вмешательств на желчных протоках.

В большинстве случаев УЗИ ОБП позволяет дифференцировать внутри- и внепеченочный холестаз. Если причина холестаза при этом не установлена, далее пациента необходимо направить к гастроэнтерологу для проведения второго этапа — углубленного обследования (визуализирующие методы, иммунологический и генетический скрининг). Даже при отсутствии отклонений при физикальном и ультразвуковом обследовании вне зависимости от пола пациента необходимо определить характерные для первичного билиарного холангита (ПБХ) аутоантитела (антимитохондриальные, антинуклеарный фактор, антитела к sp100 и gp210).

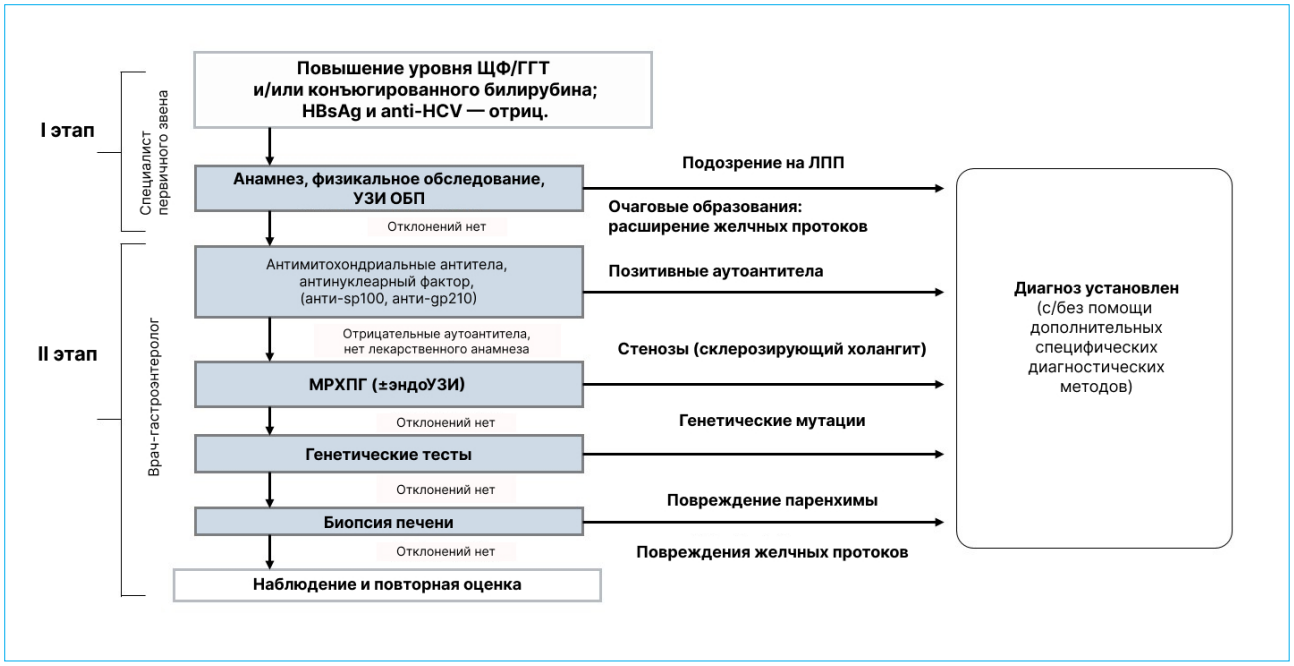


Рисунок 1. Алгоритм диагностики хронического холестаза (по EASL, 2017 с изменениями): ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование

Figure 1. Diagnostic algorithm for chronic cholestasis (according to EASL, 2017 with modifications): ЩФ — alkaline phosphatase, ГГТ — gamma-glutamyl transferase, УЗИ ОБП — ultrasound examination of abdominal organs, МРХПГ — magnetic resonance cholangiopancreatography, эндоУЗИ — endoscopic ultrasound examination

При выявлении ультразвуковых признаков расширения желчных протоков выполняется магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), а для визуализации дистальной зоны протоков — эндосонография. Эти исследования показаны и в случае, если на начальных этапах обследования не были выявлены анамнестические или ультразвуковые признаки, характерные для конкретных нозологических форм.

Биопсия печени требуется, когда серологические и визуализирующие исследования не установили причину холестаза. Следует учитывать, что при ряде заболеваний, протекающих с холестазом, гистологическое исследование ткани печени малоинформативно. Молекулярно-генетическая диагностика мутаций, приводящих к редким моногенным холестатическим синдромам, показана в случаях, когда другие причины холестаза исключены и семейный анамнез, клиническая картина и данные исследований указывают на его наследственную природу [1]. Если и на этом этапе диагностического поиска не удается получить никакой информации, необходимо дальнейшее динамическое наблюдение пациента с последующей переоценкой его состояния.

Профессор М.В. Маевская (Москва) в своем докладе, посвященном ЛПП, отметила, что пандемия новой коронавирусной инфекции увеличила количество случаев лекарственно-индуцированных поражений печени и лекарственно-индуцированного холестаза. Заболеваемость лекарственным поражением печени в популяционных исследованиях составляет от 2,7 до 19 на 100 000 жителей в год, при этом имеются большие различия в распространенности и причинах ЛПП в различных регионах мира [5]. Подтверждена роль более 1000 ЛС, пищевых добавок и фитопрепаратов в развитии ЛПП, и этот перечень ежегодно увеличивается. К лекарственным средствам, наиболее часто вызывающим ЛПП, относятся противоопухолевые и антибактериальные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, психотропные и гиполипидемические препараты, травы и БАДы.

Среди нежелательных побочных лекарственных реакций для ЛПП основное значение имеют типы А и В. Тип А — предсказуемые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС. Тип В — непредсказуемые, дозонезависимые, не связанные с фармакологической активностью ЛС (идиосинкразия). Советом международных организаций медицинских наук (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) (1999 г.) было предложено выделение типов поражения печени (гепатоцеллюлярный, смешанный, холестатический) на основании преобладания повышения активности АЛТ или ЩФ. Это

деление на типы в дальнейшем было поддержано всеми ведущими гепатологическими ассоциациями и лежит в основе тактики диагностики, дифференциальной диагностики и лечения ЛПП [6, 7].

Развитие холестатического типа ЛПП часто связывают с полиморфизмом генов, ответственных за активность глутатионпероксидазы (*GPX1Leu*), марганцевой супероксиддисмутазы (*SOD2Ala*), ингибированием активности белков — транспортеров солей желчных кислот, белком, ассоциированным с множественной лекарственной резистентностью (multidrug resistance associated protein, MRP) и его фракциями MRP3, MRP4 [8, 9].

Основой алгоритма действий врача при подозрении на ЛПП является именно деление ЛПП на гепатоцеллюлярный и холестатический типы (рис. 2). Диагностика ЛПП базируется на анализе анамнеза, оценке потенциальной гепатотоксичности принимавшихся ЛС, сопоставлении наблюдаемого фенотипа повреждения и исключении других заболеваний печени.

Для установления причинно-следственных взаимосвязей между приемом ЛС и состоянием пациента

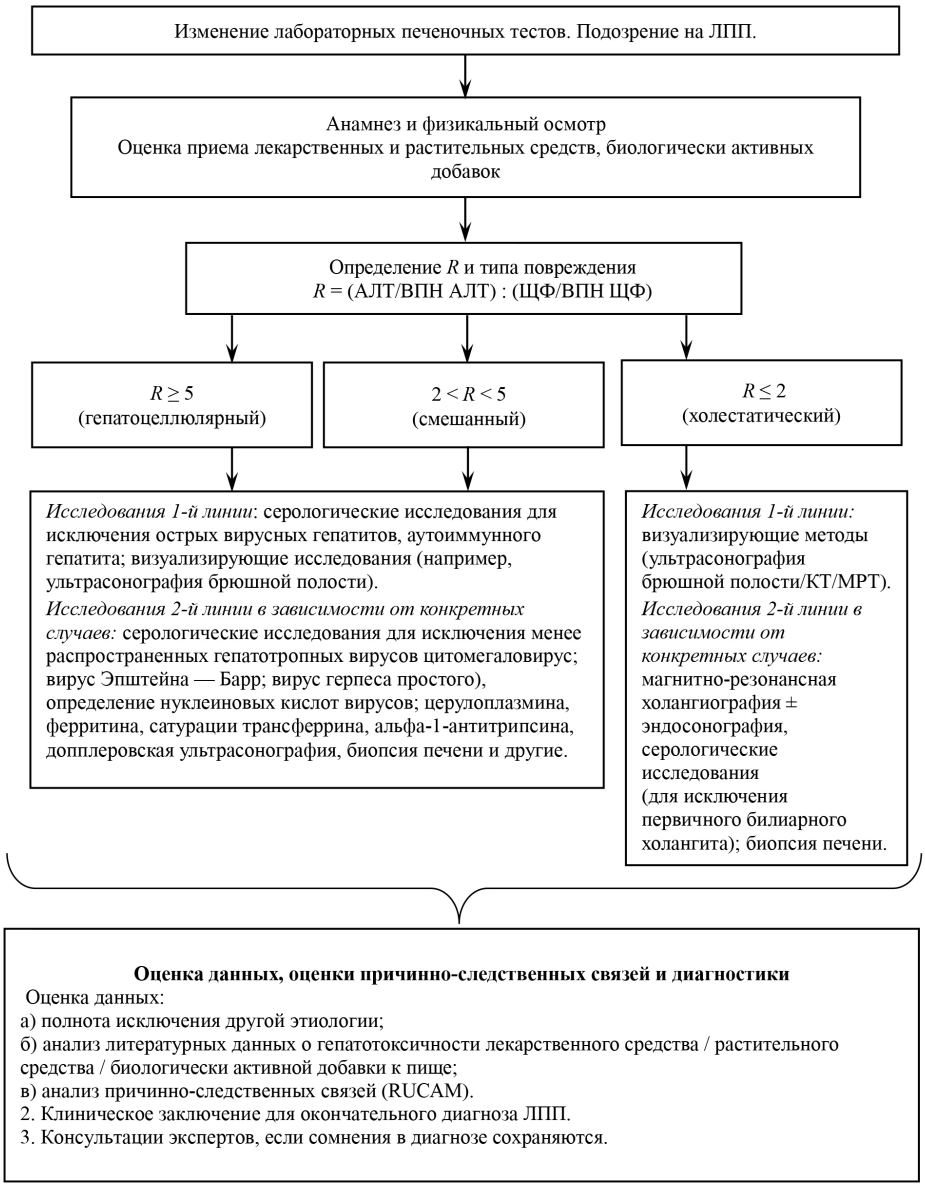


Рисунок 2. Алгоритм действий при подозрении на лекарственное поражение печени (Российское общество по изучению печени, 2019, с изменениями)

Figure 2. Algorithm of actions in case of suspected drug-induced liver injury (Russian Scientific Liver Society, 2019, with modifications)‘

практикующему врачу рекомендуется использовать шкалу RUCAM, которая служит как профессиональной, так и юридической защитой в дальнейшем ведении пациента [6, 7, 10]. Для оценки риска развития тяжелых, потенциально летальных случаев, определения пациентов, нуждающихся в срочной госпитализации, наиболее простым и удобным инструментом является закон Хая: желтуха (билирубин > 2 ВГН) при гепатоцеллюлярном типе поражения (АЛТ > 3 ВГН) предполагает 10%-ную смертность от печеночной недостаточности [6, 11, 12].

Первоочередной мерой лечения ЛПП является отмена ЛС, вызвавшего поражение печени. Согласно российским и зарубежным клиническим рекомендациям в зависимости от этиологического фактора, фенотипа ЛПП и тяжести состояния пациентам могут быть назначены N-ацетил L-цистеин (антидот парацетамола), глюкокортикостероиды, L-карнитин, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и ряд других препаратов [6, 7].

Эффективность адеметионина (S-аденозил-L-метионина) установлена и доказана в ряде клинических исследований (КИ), посвященных ЛПП, развившимся на фоне противоопухолевой химиотерапии [13, 14]. В случае онкологического заболевания важной является возможность провести противоопухолевую терапию в полном объеме, избежать ее отсрочек и отмены. У пациентов с колоректальным раком при использовании схем, основанных на оксалиплатине, было показано, что назначение адеметионина не только снижает частоту развития ЛПП, но и позволяет уменьшить потребность в коррекции курса химиотерапии [15, 16].

В проспективной многоцентровой программе у пациентов с онкологическими заболеваниями и ЛПП на фоне полихимиотерапии степ-терапия адеметионином (парентерально в дозе 400–800 мг/сут в течение 2 недель, затем перорально в течение 4 недель в дозе 800–1600 мг/сут) позволяла добиться улучшения клинических и лабораторных показателей, провести химиотерапию в полном объеме и улучшить ее переносимость [17].

Опубликованы также данные об эффективности адеметионина в терапии холестатических форм ЛПП, вызванных назначением иммунодепрессантов при псориазе [18, 19].

Важно, что адеметионин при ЛПП за счет плейотропности молекулы оказывает не только антихолестатический эффект, обеспечивая синтез глутатиона и таурина, конъюгацию желчных кислот, детоксикацию желчных кислот, но и антинейротоксическое и антидепрессивное действие. Наряду с улучшением биохимических показателей уменьшается выраженность желтухи, кожного зуда, утомляемости, улучшается качество жизни пациентов.

Таким образом, адеметионин следует рекомендовать пациентам с определенными холестатическими формами ЛПП. При тяжелых ЛПП, заболеваниях, требующих продолжения лечения гепатотоксичными ЛС, для ускорения лечебного эффекта показана степ-терапия адеметионином.

Профессор А.О. Буеверов (Москва) представил данные о распространенности ***алкогольной болезни печени (АБП)*** в мире и в РФ (8 % населения), подчеркнув, что ее истинный уровень неизвестен из-за высокой частоты латентного злоупотребления алкоголем [20, 21]. Среди клинических вариантов течения частота холестатического алкогольного гепатита составляет 5–13 % [22]. Наиболее частый желтушный вариант алкогольного гепатита также сопровождается внутриклеточным холестазом.

Алкогольное повреждение печени может сопровождаться развитием ВПХ посредством токсических, механических, воспалительных механизмов или их комбинации. За счет нарушения транссульфирования истощается внутриклеточный пул тиолов и сульфатов (глутатиона, таурина и др.), критически необходимых для детоксикации [23]. Докладчиком был сделан акцент на новых данных о значении ВПХ при АБП. Показано, что при тяжелом алкогольном гепатите с холестазом страдает регенерация печеночных клеток: вследствие дефицита печеночного ядерного фактора HNF-4α печеночные клетки-предшественники (овальные клетки) дифференцируются не в гепатоциты, а в холангиоциты [24, 25]. В недавнем исследовании установлено, что при алкогольном гепатите потеря рецепторов 1,4,5-инозитол-трифосфата 3-го типа на холангиоцитах отражает холестатические изменения на молекулярном уровне, а нейтрофилы связываются с имплицированным интегрином β1 на холангиоцитах, что может способствовать развитию и поддержанию холестаза [26].

Механизмы действия адеметионина при АБП весьма разнообразны и дополняют друг друга, о чем свидетельствуют результаты КИ [27, 28]. По данным G. Vendemiale et al. у пациентов с АБП после 6 месяцев перорального приема адеметионина отмечалось значимое в сравнении с плацебо увеличение уровня глутатиона в печени на фоне сопутствующего уменьшения концентрации окисленного глутатиона и активности АСТ [29]. На фоне его применения снижается активность показателей не только цитолиза, но и холестаза (ЩФ, ГГТ), а также уровень билирубина, что может указывать как на разрешение холестаза, так и на улучшение функционального состояния гепатоцитов. Лабораторные изменения сопровождаются положительной клинической динамикой в виде уменьшения желтухи и кожного зуда [30–33]. В пилотном исследовании было продемонстрировано, что при тяжелом алкогольном гепатите добавление адеметионина к классической терапии преднизолоном уменьшало частоту развития гепаторенального синдрома, хотя из-за небольшой выборки пациентов не представлялось возможным оценить влияние адеметионина на выживаемость пациентов [28]. Работа J.M. Mato et al. наглядно показала повышение выживаемости

пациентов с алкогольным циррозом печени класса А и В по Чайлду — Пью в результате двухлетнего приема адеметионина [34].

Адеметионин имеет наиболее высокие уровни доказательности среди других препаратов гепатотропного ряда в отношении АБП и показан для лечения пациентам с диагностированными цитолитическим и холестатическим синдромами в составе комбинированной терапии [35, 36]. Его эффективность при АБП определяется прежде всего восполнением дефицита необходимого для детоксикации глутатиона. Дополнительными важными аспектами его использования являются антиоксидантный, детоксицирующий, антидепрессивный эффекты [37]. Требуются дальнейшие исследования для уточнения его влияния на выживаемость больных с тяжелыми формами заболевания.

В докладе профессора К.Л. Райхельсон (Санкт-Петербург) была подчеркнута актуальность проблем лечения пациентов с ***первичным билиарным холангитом*** (ПБХ) в связи с растущей заболеваемостью и распространенностью данной патологии как в РФ, так и в мире [1, 38–40].

Базисным препаратом лечения ПБХ является УДХК, которая предотвращает развитие цирроза печени и редуцирует риск смерти пациентов на всех стадиях заболевания, даже у пациентов, не отвечающих на терапию [41]. Но наиболее эффективна она у пациентов, у которых регистрируется ответ на терапию через 1 год лечения [41].

Однако существуют большие проблемы с терапией 2-й линии в отсутствие ответа на УДХК. В ряде стран препаратом 2-й линии является обетихолевая кислота. Но этот препарат имеет значимые побочные эффекты (в первую очередь усиление кожного зуда) и противопоказан при прогрессирующем и декомпенсированном циррозе [40].

Эффективность агонистов рецепторов пролифераторов пероксисом (фибратов) при ПБХ наиболее убедительно продемонстрирована в исследовании BEZURSO [42]. В настоящее время фибраты рассматриваются экспертами как альтернатива off-label для лечения пациентов с неадекватным ответом на УДХК, хотя не рекомендуются пациентам с декомпенсированным заболеванием печени [40]. Продолжающиеся КИ 3-й фазы селективных агонистов рецепторов пролифераторов пероксисом при ПБХ у пациентов с отсутствием ответа на лечение УДХК показывают многообещающие результаты [43, 44]. Разочаровывающие данные были получены в рандомизированном плацебо-контролируемом КИ, изучавшем эффективность будесонида при ПБХ: улучшая лабораторные показатели, он не влиял на гистологические параметры [45].

Но даже при достижении ответа на терапию ПБХ и снижении темпов прогрессирования заболевания у ряда пациентов сохраняются резистентный кожный зуд и гепатогенная слабость/утомляемость. И если УДХК и фибраты уменьшают холестатический зуд, то ни одно из используемых в базисной терапии средств лечения ПБХ (УДХК, обетихолевая кислота и др.) не показало влияния на гепатогенную слабость/утомляемость [46]. Надежды, возлагавшиеся на модафинил, были опровергнуты в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном КИ [47].

Положительное влияние адеметионина при ПБХ не только на лабораторные маркеры, но и на гепатогенную слабость было продемонстрировано в ряде работ [48–50]. Так, по данным польских исследователей у пациентов с ПБХ, принимавших адеметионин внутрь в дозе 1200 мг/сут в течение 6 месяцев, уже через 3 месяца терапии отмечалось снижение гепатогенной слабости/утомляемости, которое сохранялось и после курса лечения [50]. При дальнейшем анализе данных было установлено, что у пациентов, отвечающих на лечение адеметионином, редукция гепатогенной слабости сопровождалась снижением уровня ЩФ и антимитохондриальных антител. Авторы предположили, что адеметионин оказывает защитное действие на холангиоциты за счет антиоксидантных свойств и восполнения характерного для хронического холестаза дефицита глутатиона [50, 51].

Таким образом, адеметионин следует рассматривать как перспективный препарат в комплексном лечении ПБХ, влияющий не только на лабораторные маркеры цитолиза и холестаза, но и на гепатогенную слабость/утомляемость.

Докладчик (К.Л. Райхельсон) остановилась на этиологии хронического вторичного ВПХ, подчеркнув, что одной из его основных причин является ***неалкогольная жировая болезнь печени*** (НАЖБП). По мнению ряда авторов, вторичный ВПХ, возникающий при естественном течении большинства ХЗП, является маркером тяжелого течения, поздних стадий или определенных вариантов заболевания [52, 53]. Подтверждением данной концепции служит клинико-морфологическое исследование R. Sorrentino et al., которое выявило более тяжелое и тотальное гистологическое поражение печени с развитием мостовидного фиброза или цирроза у пациентов с НАЖБП с холестазом и продемонстрировало негативное влияние холестаза на прогрессирование заболевания [54]. При стеатогепатите по сравнению со стеатозом происходит усиление перипортальной дуктулярной реакции, коррелирующее с прогрессированием фиброза [55]. И, действительно, в зависимости от стадии НАЖБП частота выявляемого ВПХ при гистологическом исследовании увеличивается от четверти случаев при стеатозе до почти половины случаев при циррозе [56].

Холестатический паттерн при НАЖБП по сравнению с гепатоцеллюлярным и смешанным независимо связан с более высоким риском декомпенсации заболевания, развития гепатоцеллюлярного рака и смертей от заболеваний печени [57]. У пациентов с холестазом выявляются более выраженные иммуногистохимические и гистологические

изменения в печени, представленные в том числе низкой пролиферацией протоков и билиарной метаплазией. И именно фактор холестаза в прогностических моделях предсказывает основные связанные с печенью исходы [58]. Таким образом, ВПХ является показателем неблагоприятного варианта течения НАЖБП.

Положительное влияние адеметионина на клиническую и биохимическую динамику холестаза у пациентов с НАЖБП подтверждено КИ [59, 60]. Адеметионин включен в утвержденные в 2022 г. Министерством здравоохранения РФ клинические рекомендации, посвященные НАЖБП у взрослых, в качестве препарата выбора, а также при наличии повышенной утомляемости и сочетании НАЖБП и алкогольного поражения [61].

Доктор медицинских наук И.Б. Хлынов (Екатеринбург) осветил историю открытия и ***роль молекулы адеметионинина***, обратив внимание на большое клиническое значение фермента метионинаденозилтрансферазы (МАТ), участвующего в синтезе адеметионина [62].

Основная часть адеметионина образуется в печени, там метаболизируется более 50 % суточного потребления метионина, происходит 85 % реакций метилирования, определяющих целостность мембран, метаболизм липидов, нейротрансмиттеров. Этот факт объясняет положительное воздействие адеметионина на синдром цитолиза. Участие адеметионина в реакциях транссульфирования способствует нормализации секреции желчи, в реакциях аминопропилирования тормозит апоптоз в печеночной ткани при воспалительных заболеваниях печени, стимулирует регенерацию печени, оказывает антифибротическое действие [63, 64].

Экспериментальные исследования на мышиных моделях демонстрируют, что блокада функции МАТ, сопровождающаяся нарушением синтеза адеметионина, приводит к развитию стеатогепатита, а затем и гепатоцеллюлярной карциномы [65]. Заместительная терапия адеметионином, напротив, снижает уровень цитолиза и нормализует гистологическую картину в печени, препятствуя развитию стеатогепатита [66].

Снижение экспрессии гена *MAT* у пациентов с фиброзом печени было выявлено в двух независимых КИ у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Степень выраженности фиброза коррелировала с дефицитом фермента, катализирующего синтез адеметионина, что еще раз подтверждает актуальность заместительной терапии адеметионином, а не его предшественником метионином у пациентов с ХЗП [67, 68].

Основные механизмы антихолестатического эффекта адеметионина, подробно рассмотренные и систематизированные в литературном обзоре В.Т. Ивашкина и А.О. Буеверова, заключаются в нормализации текучести мембран гепатоцитов, подавлении перекисного окисления липидов, в том числе через регуляцию активности ключевого фактора транскрипции, модификации транспорта желчных кислот [69].

В части доклада, посвященной ***основным профилям пациентов и схемам назначения адеметионина***, Доктор медицинских наук И.Б. Хлынов привел данные ряда нерандомизированных и рандомизированных КИ, показавших эффективность адеметионина при широком спектре заболеваний, сопровождающихся ВПХ: АБП, ЛПП, НАЖБП, вирусных гепатитах [19, 32, 48, 59, 70–74]. Ключевыми результатами назначения адеметионина во всех этих КИ были: снижение биохимических маркеров синдрома цитолиза и холестаза, эффективное влияние на основной симптом ХЗП — слабость/утомляемость. M. Noureddin et al. в систематическом обзоре и метаанализе (2020 г.) подтвердили, что при различных ХЗП, протекающих с холестазом, уже через 2 недели приема адеметионина наблюдается значительная редукция симптомов и лабораторных маркеров поражения печени с дальнейшим снижением показателей после 4 и 8 недель лечения [75]. Особого внимания заслуживает работа В.Т. Ивашкина и et al., в которой продемонстрированы оптимальный подбор схемы применения адеметионина и эффективность смены его парентеральной формы на пероральную в реальной клинической практике [32].

При выборе стартовой терапии следует учитывать более высокую биодоступность адеметионина при его парентеральном введении (до 80–90 %). При пероральном приеме наблюдается топический эффект в связи с эффектом первого прохождения и быстрого метаболизма адеметионина в печени [76].

В исследованиях, посвященных адеметионину, использовались различные дозы, пути введения и длительность курсов. Докладчик подробно остановился на выборе схем лечения и критериях, которыми при этом должны руководствоваться практикующие врачи. Он предложил выделить наиболее часто встречающиеся профили пациентов с ВПХ, которым показано назначение адеметионина: АБП и холестазом, холестатический тип ЛПП, НАЖБП, осложненная ВПХ.

Целесообразно рассматривать два варианта стартовой терапии. Пациентам с хроническими заболеваниями печени с ВПХ в удовлетворительном состоянии, с хорошим краткосрочным прогнозом заболевания или с краткосрочным улучшением, требующим амбулаторного лечения, следует назначить адеметионин перорально в дозе 10–25 мг/кг/сут. в зависимости от выраженности заболевания. В стационарных условиях (в том числе в дневном стационаре) пациентам с клиническими проявлениями ВПХ, состоянием средней степени тяжести и тяжелым либо сомнительным долгосрочным прогнозом заболевания показана степ-терапия: адеметионин парентерально в течение 2 недель в дозе 5–12 мг/кг/сут. с последующим переходом на пероральную форму.

Докладчик остановился на вопросах длительности курса адеметионина и предложил считать

временным критерием терапии степень фиброза по данным эластометрии: у пациента с ХЗП с ВПХ и фиброзом 0–1-й степени продолжительность лечения адеметионином может составлять от 8 недель и более (до нормализации маркеров цитолиза и холестаза), а при фиброзе 2–4-й стадий длительность терапии должна быть не менее 24 недель. Во время дискуссии рядом экспертов были высказаны сомнения, что данные эластометрии являются удачным выбором для определения длительности курса. Во-первых, эластометрия доступна далеко не во всех медицинских учреждениях. Во-вторых, показатель жесткости печени, измеряемый при эластометрии, является результатом совокупного действия ряда факторов, не только выраженности фиброза, но и, например, активности воспаления. И его правильная интерпретация может быть затруднена.

В ходе обсуждения были затронуты вопросы применения адеметионина у беременных. Эксперты подчеркнули, что согласно «Инструкции по применению...» адеметионин разрешен только в III триместре беременности. Он может быть использован для усиления действия УДХК при холестазе беременных [77] и в других случаях ВПХ. В I и II триместрах назначение адеметионина возможно в тех клинических ситуациях, когда польза от его терапии превышает риск, и требует проведения консилиума. Длительность терапии определяется индивидуально врачом акушером-гинекологом и врачом-гастроэнтерологом (или врачом-терапевтом) под динамическим клинико-лабораторным контролем [78].

Важно, что адеметионин входит в действующие российские клинические рекомендации (https://cr.minzdrav.gov.ru) по ряду нозологических форм (АБП, НАЖБП, ЛПП), что обосновывает его назначение при вторичном ВПХ при данных заболеваниях.

После детального обсуждения заслушанных докладов была принята резолюция, состоящая из следующих ключевых пунктов.

1. Для диагностики и дифференциальной диагностики холестаза в клинической практике следует руководствоваться критериями холестаза и диагностическим алгоритмом, разработанными EASL (2017).

2. Эффективность адеметионина при внутрипеченочном холестазе определяется рядом антихолестатических механизмов его действия, в том числе нормализацией текучести мембран гепатоцитов; регуляцией активности ключевого фактора транскрипции Nrf2; восполнением запасов глутатиона; подавлением перекисного окисления липидов и обусловленного им повреждения гепатоцитов и холангиоцитов.

3. В клинических исследованиях, в том числе с уровнем доказательности I (A) и II (B), показана эффективность оригинального адеметионина при различных хронических заболеваниях печени в отношении как уменьшения выраженности клинических симптомов холестаза (зуда, утомляемости), так и лабораторных маркеров повреждения печени (активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, уровня билирубина).

4. Адеметионин, благодаря плейотропному действию и благоприятному профилю безопасности, может применяться при различных хронических заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом.

5. Эксперты рекомендуют применение адеметионина при заболеваниях, сопровождающихся вторичным внутрипеченочным холестазом: при алкогольной болезни печени с внутрипеченочным холестазом, холестатическом типе лекарственного поражения печени, неалкогольной жировой болезни печени с развитием внутрипеченочного холестаза.

6. Решение о выборе схемы терапии адеметионином принимает врач, с учетом особенностей пациента (этиологии и стадии заболевания, коморбидности, сопутствующей терапии, веса). Высокие дозы и повышение длительности курса позволяют увеличить эффективность действия адеметионина.

7. При выборе схемы терапии адеметионином следует руководствоваться следующими принципами:

– при внутрипеченочном холестазе без значимых клинических проявлений, амбулаторное лечение – перорально, в дозах до 1600 мг в сутки, длительность курса – от 1 месяца;

– при внутрипеченочном холестазе с выраженными клиническими проявлениями – стационарное лечение, в случаях, требующих быстрого ответа на терапию (например, лекарственное поражение печени), – степ-терапия: 400–800 мг в/в или в/м в течение 2 недель, с переходом на пероральную форму до 1600 мг в сутки;

– при отсутствии фиброза продолжительность лечения определяется клинической симптоматикой, уровнем и скоростью нормализации лабораторных маркеров состояния печени и может составлять 4 недели, 8 недель и более;

– при продвинутых стадиях фиброза длительность терапии составляет не менее 24 недель, максимальная продолжительность курса не ограничена;

– при алкогольном циррозе печени класса А и В по Чайльду – Пью продолжительность курса составляет не менее двух лет, в дозе не менее 1200 мг/сут.

8. Адеметионин может применяться при внутрипеченочном холестазе у беременных в III триместре.

Литература / References

1. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
2. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
3. *Полунина Т.Е.* Холестаз: патофизиологические механизмы развития, диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;27:10–5. [*Polunina T.E.* Cholestasis: Pathophysiological mechanisms of development, diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;27:10–5. (In Russ.)].
4. *Jüngst C., Berg T., Cheng J., Green R.M., Jia J., Mason A.L., et al.* Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(10):1069–83. DOI: 10.1111/eci.12128
5. *Li M., Wang Y., Lv T., Liu J., Kong Y., Jia J., et al.* Mapping the incidence of drug-induced liver injury worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Research Square*. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1557481/v1
6. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
7. *Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и др.* Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85–115. [*Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al.* Drug-induced liver injuries (Clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
8. *Lucena M.I., García-Martín E., Andrade R.J., Martínez C., Stephens C., Ruiz J.D., et al.* Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2010;52(1):303–12. DOI: 10.1002/hep.23668
9. *Morgan R.E., Trauner M., van Staden C.J., Lee P.H., Ramachandran B., Eschenberg M., et al.* Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci*. 2010;118(2):485–500. DOI: 10.1093/toxsci/kfq269
10. *Bénichou C., Danan G., Flahault A.* Causality assessment of adverse reactions to drugs: II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331–6. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90102-7
11. *Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N., Stephens C., Medina-Cáliz I., González-Jimenez A., et al.; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium.* Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109–18.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050
12. *Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Investigators.* Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66(4):1275–85. DOI: 10.1002/hep.29283
13. *Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V., et al.* S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):5173–9.
14. *Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F., et al.* The use of SAMe in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;130:70–7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
15. *Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al.* The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: A retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(3):345–9. DOI: 10.1517/14740338.2011.562888
16. *Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al.* The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: A retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer*. 2012;20(1):135–9. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4
17. *Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнина Ю.М., Кагония Л.М.* Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы Р12-717 (применение гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):143–56. [*Snegovoi A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A., Manzyuk L.V., Kreynina Yu.M., Kagoniya L.M.* Final results prospective, multicenter program P12-717 (same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2016;27(2):143–56. (In Russ.)].
18. *Neri S., Signorelli S.S., Ierna D., Mauceri B., Abate G., Bordonaro F., et al.* Role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in cyclosporin-induced cholestasis. *Clin Drug Invest*. 2002;22(3):191–5. DOI: 10.2165/00044011-200222030-00006
19. *Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E., Bolotnikova N.* Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: An observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharmac Sc Res*. 2014;5(12):5163–9. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-5169
20. *Mann R.E., Smart R.J., Govoni R.* The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(3):209–19.
21. *Сернов С.П., Лифшиц В.Б., Субботина В.Г., Папшицкая Н.Ю., Мартынова А.Г., Аредаков К.Г. и др.* Эпидемиология алкогольной болезни печени. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;5(4):564–8. [*Sernov S.P., Lifshits V.B., Subbotina V.G., Papshitskaya N.Yu., Martynova A.G., Aredakov K.G., et al.* Epidemiology of alcoholic liver disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(4):564–8. (In Russ.)].
22. *Подымова С.Д.* Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. [*Podymova S.D.* Liver diseases: Manual for Physicians. The 5th ed., revised. Moscow: Medical Informational Agency Publ.; 2018. (In Russ.)].
23. *Salas-Silva S., Simoni-Nieves A., Chávez-Rodríguez L., Gutiérrez-Ruiz M.C., Bucio L., Quiroz L.E.G.* Mechanism of cholangiocellular damage and repair during cholestasis. *Ann Hepatol*. 2021;26:100530. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100530
24. *Dubuquoy L., Louvet A., Lassailly G., Truant S., Boleslawski E., Artru F., et al.* Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut*. 2015;64(12):1949–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308410
25. *Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R.* Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*.2020;71(1):306–33. DOI: 10.1002/hep.30866
26. *Takeuchi M., Vidigal P.T., Guerra M.T., Hundt M.A., Robert M.E., Olave-Martinez M., et al.* Neutrophils interact with cholangiocytes to cause cholestatic

changes in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2021;70(2):342–56. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322540
27. *Choudhuri G., Singh T.* Ademetionine in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in Indian patients. *Int J Res Health Sci*. 2014;2(3):831–41.
28. *Tkachenko P., Maevskaya M., Pavlov A., Komkova I., Pavlov C., Ivashkin V.* Prednisolone plus S-adenosil-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int*. 2016;10(6):983–7. DOI: 10.1007/s12072-016-9751-4
29. *Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Le Grazie C., Di Padova C., Salerno M.T., et al.* Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(4):407–15. DOI: 10.3109/00365528909093067
30. *Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы по оценке популяции пациентов с алкогольной болезнью печени (Р13-056) и симптомами холестаза, получающих Гептрал® в Российской Федерации. 2014. (*Информация доступна по запросу в компанию Эбботт*). [*Maevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Results of a prospective multicenter observational program to assess the population of patients with alcoholic liver disease (P13-056) and symptoms of cholestasis receiving Heptral® in the Russian Federation. 2014. (*Information is available upon request to Abbott company*). (In Russ.)].
31. *Choudhuri G., Singh T.* Heptral® (Ademetionine) in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in Indian patients. *Int J Res Health Sci*. [Online] 2014;2(3):831–41. URL: http://www.ijrhs.com/issues.php?val=Volume2&iss=Issue3
32. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Kobalava Z.D., Uspenskiy Y.P., Fominih J.A., Rozanov A.V., et al.* Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):208–19. DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3
33. *Бутов М., Василевская А., Мнихович М., Маслова О.* Адеметионин при алкогольассоциированных заболеваниях печени: клинико-экспериментальное исследование. *Врач*. 2014;6:49–52. [*Butov M., Vasilevskaya A., Mnikhovich M., Maslova O.* Ademetionine in alcohol-related liver diseases: A clinical and experimental study. *Vrach*. 2014;6:49–52. (In Russ.)].
34. *Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A., et al.* S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999;30(6):1081–9. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3
35. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Клинические рекомендации. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. 2021. [*Ministry of Health of the Russian Federation.* Clinical guidelines. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/711_1
36. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В. и др.* Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):4–28. [*Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.B., Sas E.I., Eremina E.Yu., et al.* Adult alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):4–28. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
37. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017;27(6):20–40. [*Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., et al.* Management of adult patients with alcoholic liver disease: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40
38. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2015;25(2):41–57. [*Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., et al.* Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian Scientific Liver Society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(2):41–57. (In Russ.)].
39. *Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M.* Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394–419. DOI: 10.1002/hep.30145
40. *Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M.* Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022;75(4):1012–3. DOI: 10.1002/hep.32117
41. *Harms M.H., van Buuren H.R., Corpechot C., Thorburn D., Janssen H.L.A., Lindor K.D., et al.* Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2019;71(2):357–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.001
42. *Corpechot C., Chazouillères O., Rousseau A., Le Gruyer A., Habersetzer F., Mathurin P., et al.* A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2171–81. DOI: 10.1056/NEJMoa1714519
43. *Schattenberg J.M., Pares A., Kowdley K.V., Heneghan M.A., Caldwell S., Pratt D., et al.* A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J Hepatol*. 2021;74(6):1344–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.013
44. *Hirschfield G., Shiffman M.L., Gulamhusein A., Kowdley K., Vierling J., Levy S., et al.* Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study. *Hepatology*. 2023;78(2):397–415. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000395
45. *Hirschfield G.M., Beuers U., Kupcinskas L., Ott P., Bergquist A., Färkkilä M., et al.* A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol*. 2021;74(2):321–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.011
46. *Khanna A., Hegade V.S., Jones D.E.* Management of fatigue in primary biliary cholangitis. *Curr Hepatology Rep*. 2019;18:127–33. DOI: 10.1007/s11901-019-00458-0
47. *Silveira M.G., Gossard A.A., Stahler A.C., Jorgensen R.A., Petz J.L., Ali A.H., et al.* A randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety: Modafinil in the treatment of fatigue in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther*. 2017;24(2):e167–76. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000387
48. *Подымова С.Д., Надинская М.Ю.* Оценка эффективности препарата Гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клиническая медицина*. 1998;76(10):45–8. [*Podymova S.D., Nadinskaia M.Yu.* Clinical trial of Heptral in patients with chronic diff use liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klinicheskaia Meditsina*.1998;76(10):45–8. (In Russ.)].
49. *Райхельсон К.Л., Мительглик У.А., Зубарева А.С., Марченко Н.В., Семенов Н.В., Барановский А.Ю.* Принципы и перспективы лечения первичного билиарного цирроза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):90–5. [*Raykhelson K.L., Mitelg-*

lik U.A., Zubareva A.S., Marchenko N.V., Semenov N.V., Baranovskiy A.Iu. Principles and perspectives of primary biliary cirrhosis therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):90–5. (In Russ.)].
50. *Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewicz M., Krawczyk M., Milkiewicz P.* Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018;27(3):273–9. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz
51. *Kilanczyk E., Banales J.M., Wunsch E., Barbier O., Avila M.A., Mato J.M., et al.* S-adenosyl-L-methionine (SAMe) halts the autoimmune response in patients with primary biliary cholangitis (PBC) via antioxidant and S-glutathionylation processes in cholangiocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(11):165895. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165895
52. *López Panqueva R.P.* Approaches to pathological diagnosis of cholestatic diseases. *Rev Col Gastroenterol*. 2014;29(2):187–99.
53. *Jüngst C., Berg T., Cheng J., Green R.M., Jia J., Mason A.L., et al.* Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(10):1069–83. DOI: 10.1111/eci.12128
54. *Sorrentino P., Tarantino G., Perrella A., Micheli P., Perrella O., Conca P.* A clinical-morphological study on cholestatic presentation of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2005;50(6):1130–5. DOI: 10.1007/s10620-005-2719-1
55. *Richardson M.M., Jonsson J.R., Powell E.E., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A., Bhathal P.S., et al.* Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: Association with altered regeneration and a ductular reaction. *Gastroenterology*. 2007;133(1):80–90. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.012
56. *Шиповская А.А., Дуданова О.П.* Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018;2:69–74. [*Shipovskaya A.A., Dudanova O.P.* Intrahepatic cholestasis in nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;2:69–74. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890269-74
57. *Pennisi G., Pipitone R.M., Grimaudo S., Spatola F., Di Martino V., Cammà C., et al.* A cholestatic pattern predicts liver outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):S14–47. DOI: 10.1016/j.dld.2020.12.069
58. *Pennisi G., Pipitone R.M., Cabibi D., Enea M., Romero-Gomez M., Viganò M., et al.* A cholestatic pattern predicts major liver-related outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2022;42(5):1037–48. DOI: 10.1111/liv.15232
59. *Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C.* Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in India. J *Indian Med Assoc*. 2013;111(12):856–9.
60. *Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В.* Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;9(1):3–10. [*Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V.* Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2010;9(1):3–10. (In Russ.)].
61. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. 2022. [*Ministry of Health of the Russian Federation.* Clinical guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease in adults. 2022. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748_1
62. *Cantoni G.L.* The nature of the active methyl donor formed enzymatically from l-methionine and adenosinetriphosphate. *J Am Chem Soc*. 1952;74(11): 2942–3. DOI: 10.1021/ja01131a519
63. *Anstee Q.M., Day C.P.* S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097–109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
64. *Lu S.C., Mato J.M.* S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1515–42. DOI: 10.1152/physrev.00047.2011
65. *Lu S.C., Alvarez L., Huang Z.Z., Chen L., An W., Corrales F.J., et al.* Methionine adenosyltransferase 1A knockout mice are predisposed to liver injury and exhibit increased expression of genes involved in proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(10):5560–5. DOI: 10.1073/pnas.091016398
66. *Alonso C., Fernández-Ramos D., Varela-Rey M., Martínez-Arranz I., Navasa N., Van Liempd S.M., et al.* Metabolomic identification of subtypes of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1449–61.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.015
67. *Murphy S.K., Yang H., Moylan C.A., Pang H., Dellinger A., Abdelmalek M.F., et al.* Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1076–87. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.047
68. *Moylan C.A., Pang H., Dellinger A., Suzuki A., Garrett M.E., Guy C.D., et al.* Hepatic gene expression profiles differentiate presymptomatic patients with mild versus severe nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(2):471–82. DOI: 10.1002/hep.26661
69. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2009;5:24–9. [*Ivashkin V.T., Buyeverov A.O.* Pathogenic and clinical substantiation of ademetionine application in treatment of intrahepatic cholestasis. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii gepatologii*. 2009;5:24–9. (In Russ.)].
70. *Fiorelli G.* S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60(6):335–48. DOI: 10.1016/s0011-393x(99)80010-1
71. *Ларионова В.Б., Зейналова П. А., Снеговой А.В., Манзук Л.В., Крейнина Ю.М., Когония Л.М.* Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с ЛИППП вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в РФ. *Вестник ФГБУ РОНЦ им. Блохина*. 2015;26:41–7. [*Larionova V.B., Zeinalova P.A., Snegovoy A.V., Manzuk L.V., Kreinina J.M., Kogonia L.M.* Preliminary results of a prospective, multicenter, observational program to evaluate patient populations with drug-induced liver injury due to chemotherapy, who received treatment with heptral in RF. *Vestnik FGBU RONTs im. Blokhina*. 2015;26:41–50.
72. *Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C.* Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
73. *Qin B., Guo S., Zhao Y., Zou S., Zhang Q., Wang Z., et al.* A trial of ademetionine in the treatment of intrahepatic biliary stasis viral hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2000;8(3):158–60.
74. *Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., Le Grazie C.* Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-Adenosyl-l-methionine (SAMe) in cholestatic patients with liver disease. *Drug Investigation*. 1992;4:90–100.
75. *Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M.* Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. World *J Hepatol*. 2020;12(2):46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46

76. *Hardy M.L., Coulter I., Morton S.C., Favreau J., Venuturupalli S., Chiappelli F., et al.* S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2003;(64):1–3.
77. *Zhang Y., Lu L., Victor D.W., Xin Y., Xuan S.* Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Hepat Mon.* 2016;16(8):e38558. DOI: 10.5812/hepatmon.38558
78. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Внутрипеченочный холестаз при беременности. 2020. [*Ministry of Health of the Russian Federation.* Clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Intrahepatic cholestasis during pregnancy. 2020. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/289_1

Сведения об авторах

Райхельсон Карина Леонидовна* — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8821-6142

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: bcl72@yandex.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5041-3466

Кондрашина Элина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: elalkon@rambler.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0142-0264

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

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

Широкова Елена Николаевна — 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).

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Information about the authors

Karina L. Raikhelson* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
199106, Saint Petersburg, 21st Line of Vasilyevsky Island, 8a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8821-6142

Alexey O. Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Department of Hepatology, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute.
Contact information: bcl72@yandex.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5041-3466

Elina A. Kondrashina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: elalkon@rambler.ru;
199106, Saint Petersburg, 21st Line of Vasilyevsky Island, 8a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0142-0264

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

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

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

Контактная информация: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6819-0889

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 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.

Contact information shirokova_e_n@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6819-0889

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 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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: 26.04.2024 Принята: 23.05.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 26.04.2024 Accepted: 23.05.2024 Published: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1
UDC 616.36-008.811.6-07-08

CC BY NC ND

Intrahepatic Cholestasis in Chronic Liver Disease and the Role of Ademetionine in its Treatment (Literature Review and Expert Panel Resolution)

Karina L. Raikhelson[1]*, Aleksey O. Bueverov[2, 3], Elina A. Kondrashina[1], Marina V. Maevskaya[2], Igor B. Khlynov[4], Elena N. Shirokova[2], Vladimir T. Ivashkin[2]

[1] *Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[2] *I.M. Sechenov First Moscow State University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*
[3] *M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation*
[4] *Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation*

Aim: to analyse the principles of diagnosis and treatment of intrahepatic cholestasis in chronic liver diseases, to present data on the effectiveness of ademetionine in the treatment of chronic liver diseases with intrahepatic cholestasis and the materials of the Expert Meeting held in 2023.
Key points. During the Expert Meeting, the problems of diagnostics and treatment of intrahepatic cholestasis in various chronic liver diseases were discussed, the effectiveness of ademetionine was clarified, and optimal regimens for its administration were determined.
The relevance of the existing algorithm for diagnosing cholestasis in real clinical practice was assessed. The effectiveness of ademetionine in the treatment of various liver diseases occurring with intrahepatic cholestasis (cholestatic forms of drug-induced liver damage, alcoholic liver disease, non-alcoholic liver disease, primary biliary cholangitis) was demonstrated, manifested by a decrease in clinical and laboratory signs of cholestasis. The anticholestatic mechanisms of ademetionine action were clarified, which consist in normalizing the fluidity of hepatocyte membranes, regulating the activity of Nrf2, a key transcription factor, suppressing lipid peroxidation and the resulting damage to hepatocytes and cholangiocytes. Optimal regimens for prescribing ademetionine for various clinical situations were considered.
Conclusions. Ademetionine is an effective drug that, due to its pleiotropic action and favourable safety profile, can be used in various chronic liver diseases accompanied by cholestasis, including as a part of the complex therapy.
Keywords: intrahepatic cholestasis, chronic liver disease, ademetionine, S-adenosyl-L-methionine
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Raikhelson K.L., Bueverov A.O., Kondrashina E.A., Maevskaya M.V., Khlynov I.B., Shirokova E.N., Ivashkin V.T. Intrahepatic Cholestasis in Chronic Liver Disease and the Role of Ademetionine in its Treatment (Literature Review and Expert Panel Resolution). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1

Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов)

К.Л. Райхельсон[1]*, А.О. Буеверов[2,3], Э.А. Кондрашина[1], М.В. Маевская[2], И.Б. Хлынов[4], Е.Н. Широкова[2], В.Т. Ивашкин[2]

[1] *ФБГОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[2] *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации», Москва, Российская Федерация*
[3] *ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация*
[4] *ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Российская Федерация*

Цель: проанализировать принципы диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза при хронических заболеваниях печени, представить данные об эффективности адеметионина в лечении хронических заболеваний печени с внутрипеченочным холестазом и материалы совещания экспертов, состоявшегося в 2023 г.

Основные положения. В ходе совещания экспертов были обсуждены проблемы диагностики и лечения внутрипеченочного холестаза при различных хронических заболеваниях печени, уточнена эффективность адеметионина, определены оптимальные схемы его приема.
Оценена актуальность существующего алгоритма диагностики холестаза в реальной клинической практике. Продемонстрирована эффективность адеметионина в лечении различных заболеваний печени, протекающих с внутрипеченочным холестазом (холестатические формы лекарственных поражений печени, алкогольная болезнь печени, неалкогольная болезнь печени, первичный билиарный холангит), проявляющаяся уменьшением клинических и лабораторных признаков холестаза. Уточнены антихолестатические механизмы действия адеметионина, которые заключаются в нормализации текучести мембран гепатоцитов, регуляции активности Nrf2, ключевого фактора транскрипции, подавлении перекисного окисления липидов и обусловленного им повреждения гепатоцитов и холангиоцитов. Рассмотрены оптимальные схемы назначения адеметионина для различных клинических ситуаций.
Выводы. Адеметионин является эффективным препаратом, который благодаря плейотропному действию и благоприятному профилю безопасности может применяться при различных хронических заболеваниях печени, сопровождающихся холестазом, в том числе в составе комплексной терапии.
Ключевые слова: внутрипеченочный холестаз, хронические заболевания печени, адеметионин, S-аденозил-L-метионин
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Райхельсон К.Л., Буеверов А.О., Кондрашина Э.А., Маевская М.В., Хлынов И.Б., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. Внутрипеченочный холестаз при хронических заболеваниях печени и роль адеметионина в его лечении (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-1167-3098-1

The Expert Meeting meeting chaired by Professor M.V. Maevskaya was held to address the basic concepts of diagnosing and treating intrahepatic cholestasis (IHC) in various chronic liver diseases (CLDs), as well as the role of ademetionine in its treatment. Professor Maevskaya, who began the Expert Meeting, emphasized its importance due to the increasing prevalence of CLDs with IHC, as well as a lack of awareness of practitioners on use and action mechanisms of various hepatoprotective agents.

Professor E.N. Shirokova (Moscow) stated that CLDs are frequently associated with cholestasis. According to the European Association for the Study of the Liver (EASL), cholestasis is an impairment of bile formation and/or bile flow, which may be asymptomatic or clinically present with fatigue, pruritus, right upper quadrant discomfort, and, in some cases, jaundice. Cholestasis is considered chronic if it lasts for more than 6 months. It is important to remember, that jaundice and cholestasis are not the same, as cholestasis is not always accompanied by jaundice [1, 2].

Cholestasis may be classified as extrahepatic or intrahepatic, depending on the primary anatomic site of the pathology. The latter is classified as hepatocellular and cholangiocellular. Mixed cholestasis is observed in some cases [1, 3]. Table 1 shows the main causes of cholestasis.

It is crucial to understand that IHC can occur in any CLD, regardless of its etiology. It can be observed in the natural course of several CLDs (such as viral hepatitis or non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis), with varying incidence and at different stages; however, it often indicates progression and severe course of the diseases [4].

Alkaline phosphatase (ALP) 1.5 times the upper limit of normal (ULN) and gamma-glutamyltransferase (GGT) 3 ULN are considered diagnostically significant [1]. An asymptomatic elevation of ALP may be the first sign of chronic cholestasis. However, in this case, extrahepatic causes of laboratory abnormalities should also be ruled out, since elevated ALP is a common sign of bone diseases. Its hepatic origin is usually suggested by a parallel increase in GGT and/or conjugated bilirubin. However, it should be noted that an isolated increase in ALP with normal GGT occurs in certain liver diseases (for example, progressive IHC types 1 and 2).

The algorithm proposed by EASL (2017) (Fig. 1) should be deemed the most effective for the differential diagnosis of cholestasis. After discussing the algorithm, the experts decided it was appropriate for use by Russian practitioners. The diagnosis will include two stages.

The first stage of the diagnosis is performed by primary care physicians (general practitioners). In case of elevated ALP, GGT, and/or conjugated bilirubin, they should clarify anamnesis and perform physical examination. Test for viral hepatitis, and abdominal ultrasound are required. When questioning the patient, it is necessary to discuss not only the use (especially within 3 months before the onset of cholestasis) of medications, but also various dietary supplements, vitamins, and herbs that can cause drug-induced liver injury (DILI). Moreover, it is necessary to analyze the

Table. Main causes of intrahepatic cholestasis (according to EASL 2012, 2017 with modifications)
Table. Основные причины внутрипеченочного холестаза (по EASL 2012, 2017 с изменениями)

Intrahepatic cholestasis / *Внутрипеченочный холестаз*	
Hepatocellular / *Гепатоцеллюлярный*	**Hepatocellular / *Гепатоцеллюлярный***
· Alcoholic steatohepatitis / *Алкогольный стеатогепатит* · Non-alcoholic steatohepatitis / *Неалкогольный стеатогепатит* · Viral hepatitis / *Вирусный гепатит* · Cholestasis in parenteral nutrition / *Холестаз при парентеральном питании* · Sepsis-, endotoxemia-induced cholestasis / *Сепсис-, эндотоксемия-индуцированный холестаз* · Drug-induced liver injury / *Лекарственные поражения печени* · Genetic diseases (benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1–3, progressive familial intrahepatic cholestasis type 1–3, intrahepatic cholestasis of pregnancy, persistent hepatocellular secretory failure, erythropoietic protoporphyria) / *Генетические наследственные заболевания (доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз 1–3-го типа, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз 1–3-го типа, внутрипеченочный холестаз беременных, стойкая гепатоцеллюлярная секреторная недостаточность, эритропоэтическая протопорфирия)* · Benign infiltrative diseases: amyloidosis, sarcoidosis, other granulomatosis, storage diseases / *Доброкачественные инфильтративные поражения: амилоидоз, саркоидоз и другие гранулематозы, болезни накопления* · Malignant infiltrative lesions: in oncohematological diseases, metastases / *Злокачественные инфильтративные поражения: при онкогематологических заболеваниях, метастазах* · Paraneoplastic syndrome (in Hodgkin's lymphoma, renal cell carcinoma) / *Паранеопластический синдром (при лимфоме Ходжкина, почечноклеточном раке)* · Bile duct anomalies / *Пороки желчных протоков* · Nodular regenerative hyperplasia / *Узловая регенераторная гиперплазия* · Vascular disorders (Budd — Chiari syndrome, veno-occlusive disease, congestive hepatopathy) / *Сосудистые нарушения (синдром Бадда — Киари, веноокклюзионная болезнь, застойная гепатопатия)* · Liver cirrhosis (of any etiology) / *Цирроз печени (любой этиологии)*	· Primary biliary cholangitis / *Первичный билиарный холангит* · Primary sclerosing cholangitis / *Первичный склерозирующий холангит* · IgG4-associated sclerosing cholangitis / *IgG4-связанный склерозирующий холангит* · Secondary sclerosing cholangitis (cholangiolithiasis, ischemic, in hereditary hemorrhagic telangiectasia, vasculitis, infectious diseases) / *Вторичные склерозирующие холангиты (холангиолитиаз, ишемические, при наследственной геморрагической телеангиэктазии, васкулитах, инфекционных заболеваниях)* · Drug-induced liver injury / *Лекарственные поражения печени* · Cystic fibrosis / *Муковисцидоз* · Ductal plate malformations: von Meyenberg complexes (biliary hamartomas), Caroli syndrome, congenital liver fibrosis / *Мальформации дуктальной пластинки: комплексы фон Мейенберга (билиарные гамартомы), синдром Кароли, врожденный фиброз печени* · Graft-versus-host disease / *Реакция «трансплантат против хозяина»* · Idiopathic ductopenia / *Идиопатическая дуктопения* · Langerhans cell histiocytosis / *Гистиоцитоз из клеток Лангерганса*

family history to identify possible hereditary diseases. Occupational hazards and previous bile duct surgeries should also be taken into account.

In the majority of cases, abdominal ultrasound helps differentiate between intrahepatic and extrahepatic cholestasis. If the cause of cholestasis cannot be determined, the patient should be referred to a gastroenterologist for the second diagnostic stage with a more thorough assessment (imaging, immunoassay, and genetic screening). Even in the absence of abnormal physical and ultrasound examination findings, regardless of the patient's sex, it is necessary to perform tests for autoantibodies characteristic of primary biliary cholangitis (PBC) (antimitochondrial antibodies, antinuclear factor, anti-sp100 and anti-gp210 antibodies).

Should ultrasound signs of bile duct dilation be detected, magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) has to be performed, as well as endosonography to visualize the distal zone of the ducts. These tests are also recommended in the absence of anamnestic or ultrasound signs typical for specific diseases during the initial examination.

Liver biopsy is required when serological testing and imaging studies fail to determine the

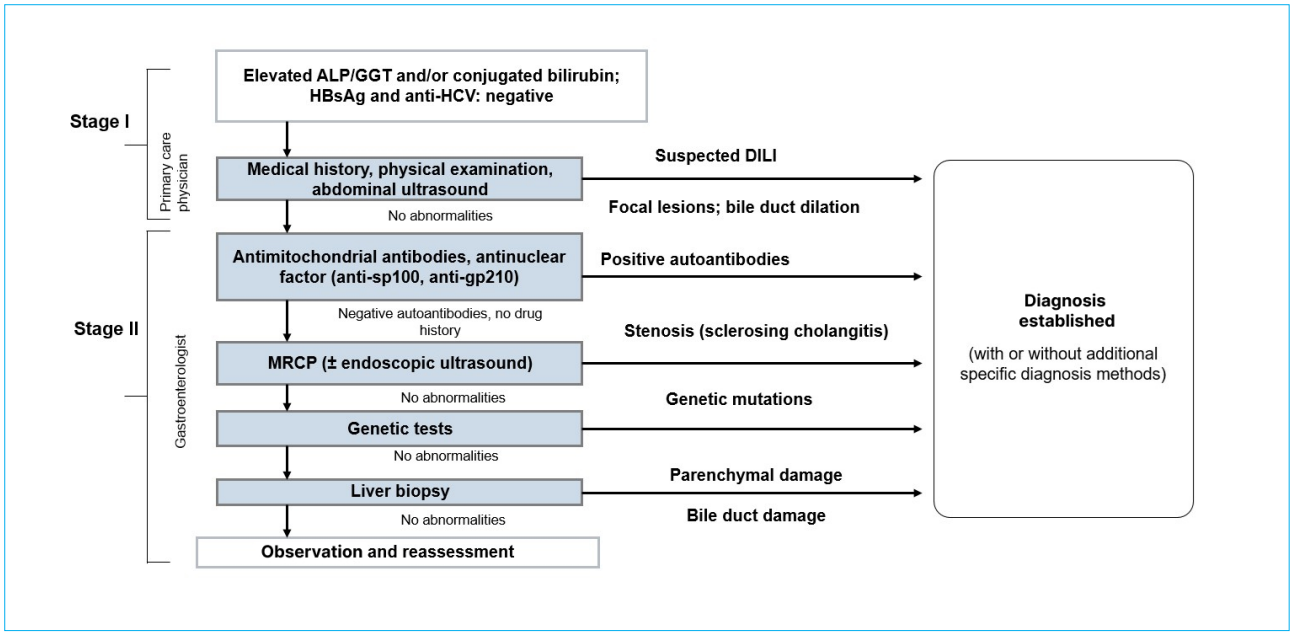


Figure 1. Diagnostic algorithm for chronic cholestasis (according to EASL, 2017 with modifications): ЩФ — alkaline phosphatase, ГГТ — gamma-glutamyl transferase, УЗИ ОБП — ultrasound examination of abdominal organs, МРХПГ — magnetic resonance cholangiopancreatography, эндоУЗИ — endoscopic ultrasound examination

Рисунок 1. Алгоритм диагностики хронического холестаза (по EASL, 2017 с изменениями): ЩФ — щелочная фосфатаза, ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза, УЗИ ОБП — ультразвуковое исследование органов брюшной полости, МРХПГ — магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование

cause of cholestasis. It should be noted that liver histology is not always useful in cholestatic diseases. Molecular genetic testing for mutations causing rare monogenic cholestatic syndromes is recommended when other causes of cholestasis are ruled out and the family history, clinical pattern, and examination findings indicate its hereditary nature [1]. If no information can be obtained at this stage of the diagnosis, case follow-up with a subsequent reevaluation of the patient is required.

In her report on DILI, Professor Maevskaya (Moscow) stated, that the pandemic of new coronavirus infection increased the incidence of drug-induced liver injury and drug-induced cholestasis. According to population studies, the incidence of drug-induced liver injury ranges from 2.7 to 19 per 100,000 population per year, with considerable variability in the prevalence and causes of DILI in different parts of the world [5]. More than 1,000 drugs, dietary supplements, and herbal preparations have been identified as contributing to the development of DILI, and this list grows on an annual basis. The drugs that most commonly cause DILI include antineoplastic and antibacterial drugs, non-steroidal anti-inflammatory drugs, psychotropic and lipid-lowering drugs, herbs, and dietary supplements.

Among the adverse drug reactions for DILI, types A and B are the most significant. Type A are predictable, frequent reactions associated with the pharmacological activity of drugs. Type B are unpredictable, dose-independent reactions not associated with the pharmacological activity of drugs (idiosyncrasy). The Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) (1999) proposed to classify the types of liver injury (hepatocellular, mixed, cholestatic) based on an increase in ALT or ALP. This classification was further supported by all leading hepatology associations and underlies the diagnosis, differential diagnosis, and treatment of DILI [6, 7].

Cholestatic DILI is frequently associated with polymorphisms in the genes responsible for the activity of glutathione peroxidase (*GPX1Leu*) and manganese superoxide dismutase (*SOD2Ala*), as well as inhibition of bile salt transporters by the multidrug resistance associated protein (MRP) and its fractions (MRP3 and MRP4) [8, 9].

When DILI is suspected, diagnostic algorithm should be based on DILI classification into hepatocellular and cholestatic types (Fig. 2). DILI is diagnosed by assessing the medical history, the potential hepatotoxicity of administered drugs,

and the observed damage phenotype, as well as by ruling out other liver diseases.

To establish the causal relationship between drugs intake and the patient's condition, practitioners must be guided by the RUCAM score, which serves as both professional and legal protection in the future management of the patient [6, 7, 10]. Hy's law is the simplest and most convenient tool for assessing the risk of severe, potentially fatal cases and identifying patients who require urgent hospitalization: jaundice (bilirubin > 2 ULN) in hepatocellular cholestasis (ALT > 3 ULN) suggests a 10 % mortality rate from liver failure [6, 11, 12].

The priority in DILI is to discontinue the drug that caused liver injury. According to Russian and foreign guidelines, depending on the etiology, the DILI phenotype, and the severity of the condition, patients can be prescribed N-acetyl L-cysteine (paracetamol antidote), glucocorticosteroids, L-carnitine, ursodeoxycholic acid (UDCA), and a variety of other medications [6, 7].

The efficacy of ademetionine (S-adenosyl-L-methionine) has been established and proven

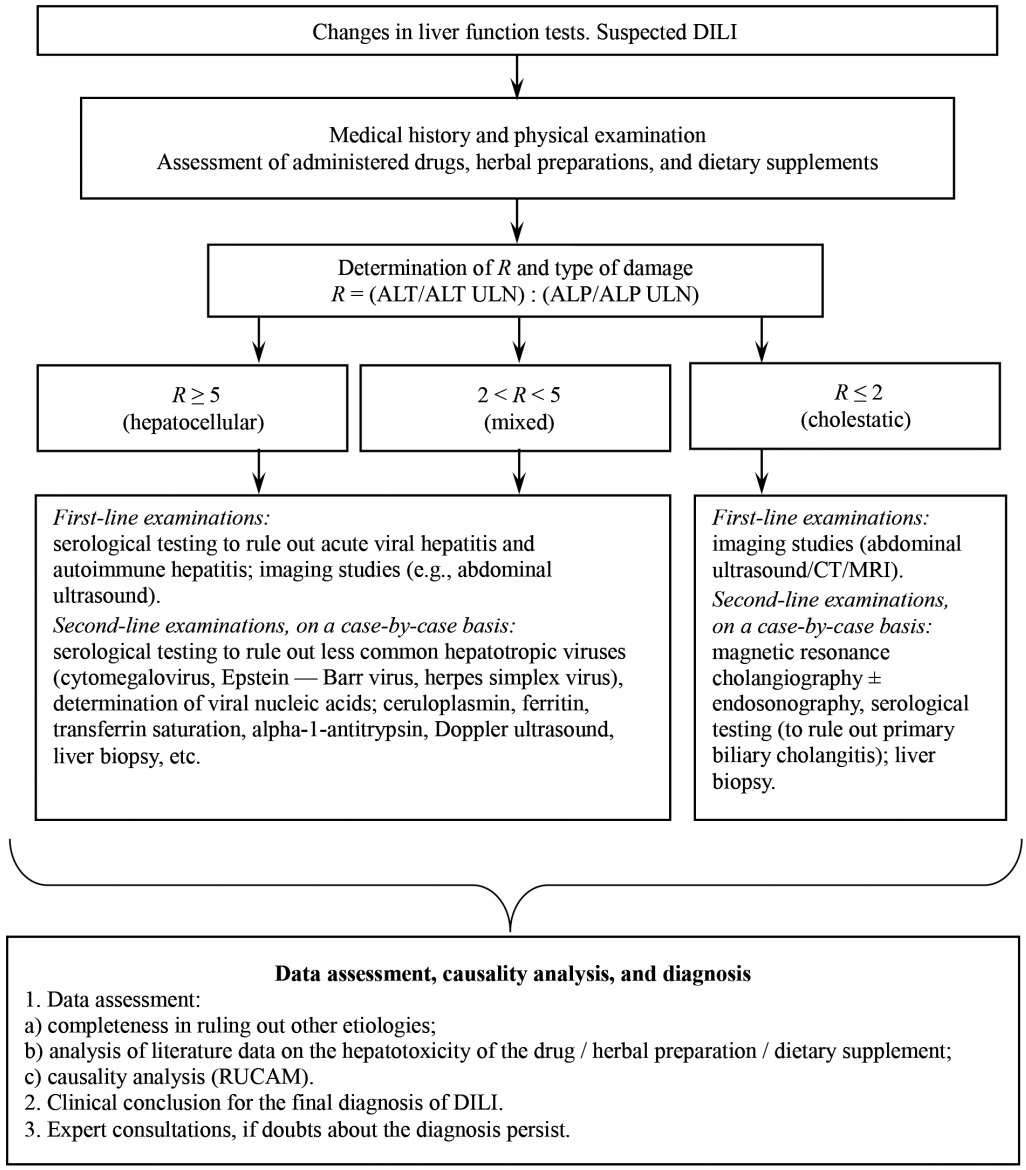


Figure 2. Algorithm of actions in case of suspected drug-induced liver injury (Russian Scientific Liver Society, 2019, with modifications)

Рисунок 2. Алгоритм действий при подозрении на лекарственное поражение печени (Российское общество по изучению печени, 2019, с изменениями)

in a number of clinical studies (CSs) of DILI during anticancer chemotherapy [13, 14]. In cancer patients, it is important to perform anticancer therapy in full and to avoid its delay and discontinuation. When using oxaliplatin-based regimens in patients with colorectal cancer, ademetionine reduces not only the incidence of DILI, but also the need for chemotherapy dose adjustment [15, 16].

In the prospective multicenter study in cancer patients with DILI during polychemotherapy, step therapy with ademetionine (400–800 mg/day parenterally for 2 weeks, then 800–1,600 mg/day orally for 4 weeks) enabled improving clinical and laboratory parameters and performing chemotherapy in full, with better tolerability [17].

Ademetionine has also been shown to be effective in treating cholestatic DILI caused by immunosuppressants in psoriasis [18, 19].

Because of its pleiotropic action, ademetionine in DILI has an anticholestatic effect, providing glutathione and taurine synthesis, bile acid conjugation, and bile acid detoxification, as well as an antineurotoxic and antidepressant effect. Along with the improvement of biochemical parameters, the severity of jaundice, pruritus, and fatigue decreases, and quality of life improves.

Thus, ademetionine should be recommended to patients with specific forms of cholestatic DILI. In severe DILIs requiring treatment with hepatotoxic drugs, step therapy with ademetionine is recommended to accelerate the therapeutic effect.

Professor A.O. Bueverov (Moscow) presented data on the prevalence of ***alcoholic liver disease (ALD)*** in the world and in Russia (8 % of the population), emphasizing that the true prevalence is unknown due to widespread latent alcohol abuse [20, 21]. Among the clinical variants of the disease course, the incidence of cholestatic alcoholic hepatitis is 5–13 % [22]. The most common form of alcoholic hepatitis with jaundice is also accompanied by intracellular cholestasis.

Alcoholic liver disease may be accompanied by IHC due to toxic, mechanical, or inflammatory mechanisms, or a combination of these. Impaired transsulfuration depletes the intracellular pool of thiols and sulfates (glutathione, taurine, etc.) critical for detoxification [23]. The speaker focused on new data on the role of IHC in ALD. Severe alcoholic hepatitis with cholestasis impairs hepatic cell regeneration: due to the deficiency of the hepatocyte nuclear factor HNF-4α, hepatic progenitor cells (oval cells) differentiate into cholangiocytes rather than hepatocytes [24, 25]. A recent study found that in alcoholic hepatitis, the loss of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors type 3 on cholangiocytes reflects cholestatic changes at the molecular level; neutrophils bind to β1 integrin on cholangiocytes, which can contribute to the development and persistence of cholestasis [26].

The mechanisms of action of ademetionine in ALD are diverse and complementary, as evidenced by clinical studies [27, 28]. According to G. Vendemiale et al., patients with ALD who received oral ademetionine for 6 months had a significant increase in glutathione in the liver compared to placebo, with a simultaneous decrease in oxidized glutathione and AST [29]. Ademetionine reduces the activity of both cytolysis and cholestasis markers (ALP, GGT), as well as the level of bilirubin, which may indicate an improvement in both cholestasis and hepatocyte function. Laboratory changes are accompanied by a clinical improvement, such as a decrease in jaundice and pruritus [30–33]. A pilot study showed that ademetionine added to classical therapy with prednisolone in severe alcoholic hepatitis reduced the incidence of hepatorenal syndrome. However, the small sample size made it impossible to assess the effect of ademetionine on survival [28]. J.M. Mato et al. demonstrated an increase in the survival rate of patients with alcoholic cirrhosis (Child–Pugh Class A and B) following two years of therapy with ademetionine [34].

Ademetionine has the highest levels of evidence among hepatotropic agents in terms of ALD and is indicated for the treatment of patients with cytolytic and cholestatic syndromes as part of combination therapy [35, 36]. Its efficacy in ALD is determined primarily by the replenishment of glutathione, which is essential for detoxification. Its antioxidant, detoxifying, and antidepressant effects are also significant [37]. Further studies are required to clarify the effect of ademetionine on the survival of patients with severe forms of the disease.

Professor K.L. Raikhelson (Saint Petersburg) emphasized the challenges in the treatment of patients with ***primary biliary cholangitis*** (PBC) due to the growing incidence and prevalence of the disease both in Russia and worldwide [1, 38–40].

UDCA is the basis of PBC therapy; it prevents cirrhosis and reduces the risk of death at all stages of the disease, including in non-responders [41]. It is most effective in patients with a response after one year of treatment [41].

However, there are substantial issues with second-line therapy, in patients who do not respond to UDCA. Obeticholic acid is used as second-line therapy in several countries. However, it has significant side effects (primarily, increased pruritus) and is contraindicated in progressive and decompensated cirrhosis [40].

The efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists (fibrates) in PBC was most convincingly demonstrated in the BEZURSO study [42]. Experts currently consider fibrates as an off-label alternative for the treatment of patients with an inadequate response to UDCA; however, they are not recommended for patients with decompensated liver disease [40]. Ongoing phase 3 clinical studies of selective peroxisome proliferator-activated receptor agonists in patients who do not respond to UDCA show promising results [43, 44]. A randomized, placebo-controlled clinical study of the efficacy of budesonide in PBC yielded disappointing results: while improving laboratory parameters, it had no effect on histology parameters [45].

However, even with a response to PBC therapy and a decrease in disease progression, some patients continue to experience persistent pruritus and hepatogenic weakness/fatigue. While UDCA and fibrates reduce cholestatic pruritus, none of the basic PBC therapies (UDCA, obeticholic acid, etc.) has shown any effect on hepatogenic weakness/fatigue [46]. Modafinil seemed promising; however, a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study found it to be ineffective [47].

Several studies have demonstrated the positive effect of ademetionine on laboratory markers and hepatogenic weakness in PBC [48–50]. According to the Polish researchers, patients with PBC who received ademetionine 1,200 mg/day orally for 6 months showed a reduction in hepatogenic weakness/fatigue already after 3 months of therapy, which was maintained after treatment [50]. Further data analysis revealed, that in patients responding to ademetionine treatment, the reduction in hepatogenic weakness was accompanied by a decrease in ALP and antimitochondrial antibodies. The authors suggested that ademetionine has a protective effect on cholangiocytes due to antioxidant properties and replenishment of glutathione deficiency characteristic of chronic cholestasis [50, 51].

Thus, ademetionine is a promising therapy in the complex treatment of PBC, affecting not only laboratory markers of cytolysis and cholestasis, but also hepatogenic weakness/fatigue.

The speaker emphasized on the etiology of chronic secondary IHC, with ***non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)*** as one of its main causes. According to several authors, secondary IHC, which occurs in the natural course of most CLDs, is a marker of severe course, late stages, or specific forms of the disease [52, 53]. This is confirmed by a clinical and morphological study by R. Sorrentino et al., which revealed more severe, total histological hepatic injury with bridging fibrosis or cirrhosis in NAFLD patients with cholestasis and demonstrated a negative effect of cholestasis on disease progression [54]. In steatohepatitis, as compared to steatosis, there is an increase in the periportal ductular reaction, which correlates with the progression of fibrosis [55]. Indeed, depending on the stage of NAFLD, the incidence of histologically confirmed IHC increases from 1/4 of cases with steatosis to almost 1/2 of cases with cirrhosis [56].

In comparison with hepatocellular and mixed patterns, the cholestatic pattern in NAFLD is independently associated with a higher risk of decompensation, hepatocellular cancer, and death from liver diseases [57]. Patients with cholestasis have more pronounced immunohistochemical and histological changes in the liver, including low duct proliferation and biliary metaplasia. Cholestasis is the main predictor of liver-related outcomes in prognostic models [58]. Thus, IHC indicates an unfavorable course of NAFLD.

The positive effect of ademetionine on clinical and biochemical changes in cholestasis in patients with NAFLD has been confirmed in clinical studies [59, 60]. Ademetionine is included in the guidelines for the treatment of NAFLD in adults approved by the Ministry of Health of Russia in 2022, as a treatment of choice, as well as in cases of increased fatigue or in combination of NAFLD and alcoholic injury [61].

I.B. Khlynov, Dr. Sci. (Med.) (Yekaterinburg), reviewed the history of discovery and the ***role of ademetionine molecule***, highlighting the clinical significance of methionine adenosyltransferase (MAT) involved in the synthesis of ademetionine [62].

Ademetionine is primarily synthesized in the liver, where more than 50 % of daily methionine intake is metabolized and 85 % of methylation reactions take place, which determine membrane integrity and metabolism of lipids and neurotransmitters. This explains the positive effect of ademetionine on cytolysis. The participation of ademetionine in transsulfuration reactions improves bile secretion, inhibits apoptosis in the liver tissue during aminopropylation reactions in inflammatory liver diseases, stimulates liver regeneration, and has an antifibrotic effect [63, 64].

Experimental studies in murine models demonstrated that MAT inhibition accompanied by impaired ademetionine synthesis results in steatohepatitis, followed by hepatocellular carcinoma [65]. In contrast, replacement therapy with ademetionine decreases cytolysis and improves liver histology, preventing steatohepatitis [66].

Decreased *MAT* gene expression in patients with liver fibrosis was observed in two independent clinical studies in patients with non-alcoholic

steatohepatitis. The severity of fibrosis correlated with the deficiency of the enzyme that catalyzes the synthesis of ademetionine, confirming the relevance of replacement therapy with ademetionine rather than its precursor methionine in patients with CLD [67, 68].

The main anticholestatic mechanisms of ademetionine are discussed in detail and systematized in the literature review by V.T. Ivashkin and A.O. Bueverov. These include improved fluidity of hepatocyte membranes, suppression of lipid peroxidation, including through regulation of the key transcription factor activity, and modification of bile acid transport [69].

In the part of the report addressing ***main patient profiles and ademetionine therapy regimens***, Igor B. Khlynov cited several non-randomized and randomized clinical studies that showed the efficacy of ademetionine in a wide range of diseases accompanied by IHC, including ALD, DILI, NAFLD, and viral hepatitis [19, 32, 48, 59, 70–74]. The primary outcomes of ademetionine therapy in all these clinical studies were a decrease in biochemical markers of cytolysis and cholestasis, as well as efficacy against weakness/fatigue, the main symptom of CLD. A systematic review and meta-analysis by M. Noureddin et al. (2020) confirmed that in various CLDs with cholestasis, a significant improvement in symptoms and laboratory markers of liver injury was observed after 2 weeks of treatment with ademetionine, with further improvement after 4 and 8 weeks of treatment [75]. V.T. Ivashkin et al. demonstrated the optimal regimen of ademetionine therapy and the efficacy of switching from its parenteral form to the oral form in real-world clinical practice [32].

When selecting an initial therapy, a higher bioavailability of parenteral ademetionine (up to 80–90 %) should be taken into account. Oral ademetionine has a topical effect due to the first-pass effect and rapid metabolism of ademetionine in the liver [76].

Ademetionine studies used a variety of doses, routes of administration, and treatment durations. The speaker discussed in detail the selection of treatment regimens and the criteria to be followed by practitioners. He proposed identifying the most common profiles of IHC patients who can benefit from ademetionine: patients with ALD and cholestasis, cholestatic DILI, NAFLD, and complicated IHC.

It is advisable to consider two options for initial therapy. Patients with CLD and IHC in satisfactory condition, with a favorable short-term prognosis or short-term improvement, requiring outpatient treatment, should receive ademetionine at a dose of 10–25 mg/kg/day orally, depending on the severity of the disease. In inpatient settings (including day hospitals), step therapy is recommended to patients with symptomatic IHC, moderate or severe disease, or an uncertain long-term prognosis: ademetionine 5–12 mg/kg/day parenterally for 2 weeks, with subsequent switching to oral ademetionine.

The speaker focused on the duration of ademetionine therapy and proposed the degree of fibrosis according to elastometry as a time criterion: in patients with CLD, IHC, and Grade 0–1 fibrosis, the duration of ademetionine therapy can be 8 weeks or more (until an improvement in cytolysis and cholestasis markers); in patients with Grade 2–4 fibrosis, the duration of therapy should be at least 24 weeks. During the discussion, several experts expressed doubts that elastometry findings are a reasonable parameter of choice for determining the duration of therapy. First, elastometry is not available in all healthcare facilities. Second, the liver stiffness measured by elastometry results from a combination of factors, including not just the severity of fibrosis but also, for example, inflammatory activity. Thus, its correct interpretation can be difficult.

The use of ademetionine during pregnancy was also addressed. The experts emphasized that ademetionine is only allowed during the third trimester of pregnancy, according to the prescribing information. It can be used to enhance the effect of UDCA in cholestasis of pregnancy [77] and in other cases of IHC. In the first and second trimesters, ademetionine can be used following a case conference, when the benefits of therapy outweigh the risks. The duration of therapy is determined on a case-by-case basis by an obstetrician-gynecologist and a gastroenterologist (or a general practitioner); case follow-up is required [78].

Ademetionine is included in the current Russian guidelines (https://cr.minzdrav.gov.ru) for several diseases (ALD, NAFLD, DILI), which justifies its use in secondary IHC associated with these diseases.

Following a detailed discussion of the presented reports, the resolution was adopted that included the following key points.

1. The EASL (2017) cholestasis criteria and diagnostic algorithm should be used in clinical practice for the diagnosis and differential diagnosis of cholestasis.

2. The efficacy of ademetionine in intrahepatic cholestasis is determined by its anticholestatic mechanisms, including improved fluidity of hepatocyte membranes, regulation of Nrf2 (a key transcription factor) activity, replenishment of glutathione, and suppression of lipid peroxidation

and associated damage to hepatocytes and cholangiocytes.

3. Clinical studies, including those with level of evidence I (A) and II (B), demonstrated the efficacy of the original ademetionine in various chronic liver diseases in reducing the severity of clinical symptoms of cholestasis (pruritus, fatigue) and laboratory markers of liver injury (activity of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase, bilirubin level).

4. Because of its pleiotropic action and favorable safety profile, ademetionine can be used in various chronic liver diseases with intrahepatic cholestasis.

5. Experts recommend ademetionine for the treatment of diseases with secondary intrahepatic cholestasis: in alcoholic liver disease with intrahepatic cholestasis, wcholestatic type of drug-induced liver injury, non-alcoholic fatty liver disease with the development of intrahepatic cholestasis.

6. The regimen of ademetionine therapy is selected by the physician, considering the patient's characteristics, including the etiology and stage of the disease, comorbidities, concomitant therapy, and body weight. High doses and longer duration of therapy increase the efficacy of ademetionine.

7. The regimen of ademetionine therapy should be selected as follows:

– in patients with intrahepatic cholestasis without significant clinical manifestations: outpatient treatment, up to 1,600 mg/day orally for 1 month or more;

– in patients with intrahepatic cholestasis with severe clinical manifestations – inpatient treatment; in cases requiring a rapid response to therapy (for example, drug-induced liver injury) – step therapy, 400–800 mg IV or IM for 2 weeks, with subsequent switching to oral form up to 1,600 mg/day;

– in the absence of fibrosis, the duration of treatment is determined by clinical symptoms and the level and rate of improvement in laboratory markers of the liver, and can be 4 weeks, 8 weeks, or more;

– in advanced stages of fibrosis, the duration of therapy should be at least 24 weeks; the maximum duration is not limited;

– in alcoholic cirrhosis (Child – Pugh Class A and B), the duration of therapy should be at least 2 years, at a dose of at least 1,200 mg/day.

8. Ademetionine can be used for the treatment of intrahepatic cholestasis in pregnant women in the third trimester.

References / Литература

1. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
2. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
3. *Полунина Т.Е.* Холестаз: патофизиологические механизмы развития, диагностика и лечение. *Эффективная фармакотерапия*. 2012;27:10–5. [*Polunina T.E.* Cholestasis: Pathophysiological mechanisms of development, diagnosis and treatment. *Effective Pharmacotherapy*. 2012;27:10–5. (In Russ.)].
4. *Jüngst C., Berg T., Cheng J., Green R.M., Jia J., Mason A.L., et al.* Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(10):1069–83. DOI: 10.1111/eci.12128
5. *Li M., Wang Y., Lv T., Liu J., Kong Y., Jia J., et al.* Mapping the incidence of drug-induced liver injury worldwide: A systematic review and meta-analysis. *Research Square*. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1557481/v1
6. *European Association for the Study of the Liver.* EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol*. 2019;70(6):1222–61. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.02.014
7. *Ивашкин В.Т., Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Маевская М.В., Кондрашина Э.А. и др.* Лекарственные поражения печени (клинические рекомендации для врачей). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;29(1):85–115. [*Ivashkin V.T., Baranovsky A.Yu., Raikhelson K.L., Palgova L.K., Maevskaya M.V., Kondrashina E.A., et al.* Drug-induced liver injuries (Clinical guidelines for physicians). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019;29(1):85–115. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2019-29-1-101-131
8. *Lucena M.I., García-Martín E., Andrade R.J., Martínez C., Stephens C., Ruiz J.D., et al.* Mitochondrial superoxide dismutase and glutathione peroxidase in idiosyncratic drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2010;52(1):303–12. DOI: 10.1002/hep.23668
9. *Morgan R.E., Trauner M., van Staden C.J., Lee P.H., Ramachandran B., Eschenberg M., et al.* Interference with bile salt export pump function is a susceptibility factor for human liver injury in drug development. *Toxicol Sci*. 2010;118(2):485–500. DOI: 10.1093/toxsci/kfq269
10. *Bénichou C., Danan G., Flahault A.* Causality assessment of adverse reactions to drugs: II. An original model for validation of drug causality assessment methods: Case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol*. 1993;46(11):1331–6. DOI: 10.1016/0895-4356(93)90102-7
11. *Robles-Diaz M., Lucena M.I., Kaplowitz N., Stephens C., Medina-Cáliz I., González-Jimenez A., et al.; Spanish DILI Registry; SLatinDILI Network; Safer and Faster Evidence-based Translation Consortium.* Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109–18.e5. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.03.050
12. *Hayashi P.H., Rockey D.C., Fontana R.J., Tillmann H.L., Kaplowitz N., Barnhart H.X., et al.; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Investigators.* Death and liver transplantation within 2 years of onset of drug-induced liver injury. *Hepatology*. 2017;66(4):1275–85. DOI: 10.1002/hep.29283
13. *Santini D., Vincenzi B., Massacesi C., Picardi A., Gentilucci U.V., Esposito V., et al.* S-adenosylmethionine (AdoMet) supplementation for treatment of chemotherapy-induced liver injury. *Anticancer Res*. 2003;23(6D):5173–9.

14. *Vincenzi B., Russo A., Terenzio A., Galvano A., Santini D., Vorini F., et al.* The use of SAMe in chemotherapy-induced liver injury. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;130:70–7. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.06.019
15. *Vincenzi B., Santini D., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al.* The role of S-adenosyl methionine in preventing FOLFOX-induced liver toxicity: A retrospective analysis in patients affected by resected colorectal cancer treated with adjuvant FOLFOX regimen. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10(3):345–9. DOI: 10.1517 / 14740338.2011.562888
16. *Vincenzi B., Daniele S., Frezza A.M., Berti P., Vespasiani U., Picardi A., et al.* The role of S-adenosylmethionine in preventing oxaliplatin-induced liver toxicity: A retrospective analysis in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab plus oxaliplatin-based regimen. *Support Care Cancer*. 2012;20(1):135–9. DOI: 10.1007/s00520-010-1078-4
17. *Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Зейналова П.А., Манзюк Л.В., Крейнина Ю.М., Кагония Л.М.* Окончательные результаты проспективной многоцентровой программы Р12-717 (применение гептрала при хронической болезни печени, обусловленной лекарственно-индуцированным поражением печени вследствие химиотерапии). *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2016;27(2):143–56. [*Snegovoi A.V., Larionova V.B., Zeynalova P.A., Manzyuk L.V., Kreynina Yu.M., Kagoniya L.M*. Final results prospective, multicenter program P12-717 (same application in chronic liver disease, conditionality of drug-induced liver injury due to chemotherapy). *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 2016;27(2):143–56. (In Russ.)].
18. *Neri S., Signorelli S.S., Ierna D., Mauceri B., Abate G., Bordonaro F., et al.* Role of ademetionine (S-adenosylmethionine) in cyclosporin-induced cholestasis. *Clin Drug Invest*. 2002;22(3):191–5. DOI: 10.2165/00044011-200222030-00006
19. *Perlamutrov Y., Bakulev A., Korsunskaya I., Orlov E., Bolotnikova N.* Ademetionine in treatment of drug induced liver injury: An observational study in Russian patients, receiving immunosuppressive therapy for psoriasis. *Int J Pharmac Sc Res*. 2014;5(12):5163–9. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.5(12).5163-5169
20. *Mann R.E., Smart R.J., Govoni R.* The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Res Health*. 2003;27(3):209–19.
21. *Сернов С.П., Лифшиц В.Б., Субботина В.Г., Папшицкая Н.Ю., Мартынова А.Г., Аредаков К.Г. и др.* Эпидемиология алкогольной болезни печени. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2009;5(4):564–8. [*Sernov S.P., Lifshits V.B., Subbotina V.G., Papshitskaya N.Yu., Martynova A.G., Aredakov K.G., et al.* Epidemiology of alcoholic liver disease. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2009;5(4):564–8. (In Russ.)].
22. *Подымова С.Д.* Болезни печени: руководство для врачей. Изд. 5-е, перераб. и доп. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2018. [*Podymova S.D.* Liver diseases: Manual for Physicians. The 5th ed., revised. Moscow: Medical Informational Agency Publ.; 2018. (In Russ.)].
23. *Salas-Silva S., Simoni-Nieves A., Chávez-Rodríguez L., Gutiérrez-Ruiz M.C., Bucio L., Quiroz L.E.G.* Mechanism of cholangiocellular damage and repair during cholestasis. *Ann Hepatol*. 2021;26:100530. DOI: 10.1016/j.aohep.2021.100530
24. *Dubuquoy L., Louvet A., Lassailly G., Truant S., Boleslawski E., Artru F., et al.* Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut*. 2015;64(12):1949–60. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308410
25. *Crabb D.W., Im G.Y., Szabo G., Mellinger J.L., Lucey M.R.* Diagnosis and treatment of alcohol-associated liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*.2020;71(1):306–33. DOI: 10.1002/hep.30866
26. *Takeuchi M., Vidigal P.T., Guerra M.T., Hundt M.A., Robert M.E., Olave-Martinez M., et al.* Neutrophils interact with cholangiocytes to cause cholestatic changes in alcoholic hepatitis. *Gut*. 2021;70(2):342–56. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322540
27. *Choudhuri G., Singh T.* Ademetionine in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in Indian patients. *Int J Res Health Sci*. 2014;2(3):831–41.
28. *Tkachenko P., Maevskaya M., Pavlov A., Komkova I., Pavlov C., Ivashkin V.* Prednisolone plus S-adenosil-L-methionine in severe alcoholic hepatitis. *Hepatol Int*. 2016;10(6):983–7. DOI: 10.1007/s12072-016-9751-4
29. *Vendemiale G., Altomare E., Trizio T., Le Grazie C., Di Padova C., Salerno M.T., et al.* Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989;24(4):407–15. DOI: 10.3109/00365528909093067
30. *Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы по оценке популяции пациентов с алкогольной болезнью печени (Р13-056) и симптомами холестаза, получающих Гептрал® в Российской Федерации. 2014. (*Информация доступна по запросу в компанию Эбботт*). [*Maevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Results of a prospective multicenter observational program to assess the population of patients with alcoholic liver disease (P13-056) and symptoms of cholestasis receiving Heptral® in the Russian Federation. 2014. (*Information is available upon request to Abbott company*). (In Russ.)].
31. *Choudhuri G., Singh T.* Heptral® (Ademetionine) in patients with chronic alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in Indian patients. *Int J Res Health Sci*. [Online] 2014;2(3):831–41. URL: http://www.ijrhs.com/issues.php?val=Volume2&iss=Issue3
32. *Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Kobalava Z.D., Uspenskiy Y.P., Fominih J.A., Rozanov A.V., et al.* Open-label study of ademetionine for the treatment of intrahepatic cholestasis associated with alcoholic liver disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2018;64(3):208–19. DOI: 10.23736/S1121-421X.18.02461-3
33. *Бутов М., Василевская А., Мнихович М., Маслова О.* Адеметионин при алкогольассоциированных заболеваниях печени: клинико-экспериментальное исследование. *Врач*. 2014;6:49–52. [*Butov M., Vasilevskaya A., Mnikhovich M., Maslova O.* Ademetionine in alcohol-related liver diseases: A clinical and experimental study. *Vrach*. 2014;6:49–52. (In Russ.)].
34. *Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J., Caballería L., Coll S., Caballero A., et al.* S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepato*l. 1999;30(6):1081–9. DOI: 10.1016/s0168-8278(99)80263-3
35. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Клинические рекомендации. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. 2021. [*Ministry of Health of the Russian Federation.* Clinical guidelines. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. 2021. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/711_1
36. *Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Тарасова Л.В. и др.* Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;174(2):4–28. [*Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.B., Sas E.I., Eremina E.Yu., et al.* Adult alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2):4–28. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28
37. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луньков В.Д., Жаркова М.С. и др.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(6):20–40. [*Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunkov V.D., Zharkova M.S., et al.*

Management of adult patients with alcoholic liver disease: Clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2017;27(6):20–40. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40

38. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2015;25(2):41–57. [*Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Mayev I.V., et al.* Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian Scientific Liver Society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(2):41–57. (In Russ.)].
39. *Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M.* Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394–419. DOI: 10.1002/hep.30145
40. *Lindor K.D., Bowlus C.L., Boyer J., Levy C., Mayo M.* Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022;75(4):1012–3. DOI: 10.1002/hep.32117
41. *Harms M.H., van Buuren H.R., Corpechot C., Thorburn D., Janssen H.L.A., Lindor K.D., et al.* Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2019;71(2):357–65. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.04.001
42. *Corpechot C., Chazouillères O., Rousseau A., Le Gruyer A., Habersetzer F., Mathurin P., et al.* A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2018;378(23):2171–81. DOI: 10.1056/NEJMoa1714519
43. *Schattenberg J.M., Pares A., Kowdley K.V., Heneghan M.A., Caldwell S., Pratt D., et al.* A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *J Hepatol*. 2021;74(6):1344–54. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.01.013
44. *Hirschfield G., Shiffman M.L., Gulamhusein A., Kowdley K., Vierling J., Levy S., et al.* Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study. *Hepatology*. 2023;78(2):397–415. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000395
45. *Hirschfield G.M., Beuers U., Kupcinskas L., Ott P., Bergquist A., Färkkilä M., et al.* A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol*. 2021;74(2):321–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.09.011
46. *Khanna A., Hegade V.S., Jones D.E.* Management of fatigue in primary biliary cholangitis. *Curr Hepatology Rep*. 2019;18:127–33. DOI: 10.1007/s11901-019-00458-0
47. *Silveira M.G., Gossard A.A., Stahler A.C., Jorgensen R.A., Petz J.L., Ali A.H., et al.* A randomized, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety: Modafinil in the treatment of fatigue in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther*. 2017;24(2):e167–76. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000387
48. *Подымова С.Д., Надинская М.Ю.* Оценка эффективности препарата Гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутрипеченочного холестаза. *Клиническая медицина*. 1998;76(10):45–8. [*Podymova S.D., Nadinskaia M.Yu.* Clinical trial of Heptral in patients with chronic diff use liver disease with intrahepatic cholestasis syndrome. *Klinicheskaia Meditsina*.1998;76(10):45–8. (In Russ.)].
49. *Райхельсон К.Л., Мительлик У.А., Зубарева А.С., Марченко Н.В., Семенов Н.В., Барановский А.Ю.* Принципы и перспективы лечения первичного билиарного цирроза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012;(3):90–5. [*Raykhelson K.L., Mitelglik U.A., Zubareva A.S., Marchenko N.V., Semenov N.V., Baranovskiy A.Iu.* Principles and perspectives of primary biliary cirrhosis therapy. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;(3):90–5. (In Russ.)].
50. *Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Barbier O., Milkiewicz M., Krawczyk M., Milkiewicz P.* Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018;27(3):273–9. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz
51. *Kilanczyk E., Banales J.M., Wunsch E., Barbier O., Avila M.A., Mato J.M., et al.* S-adenosyl-L-methionine (SAMe) halts the autoimmune response in patients with primary biliary cholangitis (PBC) via antioxidant and S-glutathionylation processes in cholangiocytes. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(11):165895. DOI: 10.1016/j.bbadis.2020.165895
52. *López Panqueva R.P.* Approaches to pathological diagnosis of cholestatic diseases. *Rev Col Gastroenterol*. 2014;29(2):187–99.
53. *Jüngst C., Berg T., Cheng J., Green R.M., Jia J., Mason A.L., et al.* Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(10):1069–83. DOI: 10.1111/eci.12128
54. *Sorrentino P., Tarantino G., Perrella A., Micheli P., Perrella O., Conca P.* A clinical-morphological study on cholestatic presentation of nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci*. 2005;50(6):1130–5. DOI: 10.1007/s10620-005-2719-1
55. *Richardson M.M., Jonsson J.R., Powell E.E., Brunt E.M., Neuschwander-Tetri B.A., Bhathal P.S., et al.* Progressive fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: Association with altered regeneration and a ductular reaction. *Gastroenterology*. 2007;133(1):80–90. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.05.012
56. *Шиповская А.А., Дуданова О.П.* Внутрипеченочный холестаз при неалкогольной жировой болезни печени. *Терапевтический архив*. 2018;2:69–74. [*Shipovskaya A.A., Dudanova O.P.* Intrahepatic cholestasis in nonalcoholic fatty liver disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;2:69–74. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/terarkh201890269-74
57. *Pennisi G., Pipitone R.M., Grimaudo S., Spatola F., Di Martino V., Cammà C., et al.* A cholestatic pattern predicts liver outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2021;53(1):S14–47. DOI: 10.1016/j.dld.2020.12.069
58. *Pennisi G., Pipitone R.M., Cabibi D., Enea M., Romero-Gomez M., Viganò M., et al.* A cholestatic pattern predicts major liver-related outcomes in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. 2022;42(5):1037–48. DOI: 10.1111/liv.15232
59. *Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T., Ravishankar A.C.* Heptral (ademetionine) in patients with intrahepatic cholestasis in chronic liver disease due to non-alcoholic liver disease: Results of a multicentre observational study in India. J *Indian Med Assoc*. 2013;111(12):856–9.
60. *Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В.* Применение S-аденозилметионина (Гептрала®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;9(1):3–10. [*Baranovsky A.Yu., Raykhelson K.L., Marchenko N.V.* Application of S-adenosylmethionine (Heptral®) in treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Klinicheskie Perspektivy Gastroenterologii, Gepatologii*. 2010;9(1):3–10. (In Russ.)].
61. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Клинические рекомендации. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых. 2022. [*Ministry of Health of the Russian Federation*. Clinical guidelines. Non-alcoholic fatty liver disease in adults. 2022. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/748_1

62. *Cantoni G.L.* The nature of the active methyl donor formed enzymatically from l-methionine and adenosinetriphosphate. *J Am Chem Soc*. 1952;74(11): 2942–3. DOI: 10.1021/ja01131a519
63. *Anstee Q.M., Day C.P.* S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: A review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol*. 2012;57(5):1097–109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041
64. *Lu S.C., Mato J.M.* S-adenosylmethionine in liver health, injury, and cancer. *Physiol Rev*. 2012;92(4):1515–42. DOI: 10.1152/physrev.00047.2011
65. *Lu S.C., Alvarez L., Huang Z.Z., Chen L., An W., Corrales F.J., et al.* Methionine adenosyltransferase 1A knockout mice are predisposed to liver injury and exhibit increased expression of genes involved in proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98(10):5560–5. DOI: 10.1073/pnas.091016398
66. *Alonso C., Fernández-Ramos D., Varela-Rey M., Martínez-Arranz I., Navasa N., Van Liempd S.M., et al.* Metabolomic identification of subtypes of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2017;152(6):1449–61. e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.01.015
67. *Murphy S.K., Yang H., Moylan C.A., Pang H., Dellinger A., Abdelmalek M.F., et al.* Relationship between methylome and transcriptome in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2013;145(5):1076–87. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.07.047
68. *Moylan C.A., Pang H., Dellinger A., Suzuki A., Garrett M.E., Guy C.D., et al.* Hepatic gene expression profiles differentiate presymptomatic patients with mild versus severe nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(2):471–82. DOI: 10.1002/hep.26661
69. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Патогенетическое и клиническое обоснование применения адеметионина в лечении больных с внутрипеченочным холестазом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* 2009;5:24–9. [*Ivashkin V.T., Buyeverov A.O.* Pathogenic and clinical substantiation of ademetionine application in treatment of intrahepatic cholestasis. *Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii gepatologii*. 2009;5:24–9. (In Russ.)].
70. *Fiorelli G.* S-Adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: A field trial. *Curr Ther Res*. 1999;60(6):335–48. DOI: 10.1016/s0011-393x(99)80010-1
71. *Ларионова В.Б., Зейналова П. А., Снеговой А.В., Манзук Л.В., Крейнина Ю.М., Когония Л.М.* Предварительные результаты проспективной многоцентровой наблюдательной программы оценки популяции пациентов с ЛИПП вследствие химиотерапии, получающих Гептрал в РФ. *Вестник ФГБУ РОНЦ им. Блохина*. 2015;26:41–7. [*Larionova V.B., Zeinalova P.A., Snegovoy A.V., Manzuk L.V., Kreinina J.M., Kogonia L.M.* Preliminary results of a prospective, multicenter, observational program to evaluate patient populations with drug-induced liver injury due to chemotherapy, who received treatment with heptral in RF. *Vestnik FGBU RONTs im. Blokhina*. 2015;26:41–50.
72. *Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., Fiaccadori F., Bortolini M., Di Padova C.* Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*. 1990;99(1):211–5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a
73. *Qin B., Guo S., Zhao Y., Zou S., Zhang Q., Wang Z., et al.* A trial of ademetionine in the treatment of intrahepatic biliary stasis viral hepatitis. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2000;8(3):158–60.
74. *Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M., Giudici G.A., Le Grazie C.* Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-Adenosyl-l-methionine (SAMe) in cholestatic patients with liver disease. *Drug Investigation*. 1992;4:90–100.
75. *Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M.* Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. World *J Hepatol*. 2020;12(2):46–63. DOI: 10.4254/wjh.v12.i2.46
76. *Hardy M.L., Coulter I., Morton S.C., Favreau J., Venuturupalli S., Chiappelli F., et al.* S-adenosyl-L-methionine for treatment of depression, osteoarthritis, and liver disease. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2003;(64):1–3.
77. *Zhang Y., Lu L., Victor D.W., Xin Y., Xuan S.* Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis. *Hepat Mon*. 2016;16(8):e38558. DOI: 10.5812/hepatmon.38558
78. *Министерство здравоохранения Российской Федерации.* Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. Внутрипеченочный холестаз при беременности. 2020. [*Ministry of Health of the Russian Federation.* Clinical guidelines of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Intrahepatic cholestasis during pregnancy. 2020. (In Russ.)]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/289_1

Information about the authors

Karina L. Raikhelson* — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: kraikhelson@mail.ru;
199106, Saint Petersburg, 21st Line of Vasilyevsky Island, 8a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8821-6142

Alexey O. Bueverov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Medical and Social Expertise, Emergency and Outpatient Therapy of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Leading Researcher, Department of Hepatology, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute.
Contact information: bcl72@yandex.ru;
129110, Moscow, Shchepkina str., 61/2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5041-3466

Сведения об авторах

Райхельсон Карина Леонидовна* — доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: kraikhelson@mail.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8821-6142

Буеверов Алексей Олегович — доктор медицинских наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и поликлинической терапии Института профессионального образования, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет); ведущий научный сотрудник отделения гепатологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».
Контактная информация: bcl72@yandex.ru;
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5041-3466

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Elina A. Kondrashina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Scientific, Clinical and Educational Center of Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University.
Contact information: elalkon@rambler.ru;
199106, Saint Petersburg, 21st Line of Vasilyevsky Island, 8a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0142-0264

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

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

Elena N. Shirokova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information shirokova_e_n@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6819-0889

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 of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, 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

Кондрашина Элина Александровна — кандидат медицинских наук, доцент научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет».
Контактная информация: elalkon@rambler.ru;
199106, г. Санкт-Петербург, 21-я линия Васильевского острова, 8а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0142-0264

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

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

Широкова Елена Николаевна — 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: shirokova_e_n@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6819-0889

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, 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: 26.04.2024 Accepted: 23.05.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 26.04.2024 Принята: 23.05.2024 Опубликована: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-34-41
УДК 616.35-08: 615.849.19

Области применения лазера при лечении заболеваний аноректальной области

С.А. Фролов[1], А.М. Кузьминов[1], Д.В. Вышегородцев[1], В.Ю. Королик[1], Т.А. Алибекова[2]*, И.А. Мухин[1]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» 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 данные литературы о применении лазерных технологий в лечении заболеваний аноректальной области.
Основные положения. Применение лазера при лечении таких заболеваний аноректальной области, как геморрой, свищ прямой кишки, анальная трещина и хроническое воспаление эпителиального копчикового хода, дает возможность значительно уменьшить интенсивность болевого синдрома, сократить сроки заживления ран и также снизить продолжительность периода нетрудоспособности пациента без ухудшения качества жизни. Основными преимуществами малоинвазивных методик являются отсутствие обширных ран, минимальное количество осложнений и уменьшение частоты рецидива заболевания, а по эффективности малоинвазивные методы практически не уступают традиционным. Кроме того, использование лазерных технологий позволяет выполнять малоинвазивные вмешательства под местной анестезией в условиях дневного стационара.
Заключение. Необходимо дальнейшее изучение и усовершенствование применения лазерных технологий в лечении аноректальных заболеваний, активное внедрение методик в практику для улучшения результатов лечения пациентов с данными нозологиями.
Ключевые слова: малоинвазивное лечение, лазерная деструкция, лазерная дезартеризация, анальная трещина, лазерная вапоризация
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Алибекова Т.А., Мухин И.А. Области применения лазера при лечении заболеваний аноректальной области. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):34–41. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-34-41

Laser Application for Diseases of the Anorectal Region

Sergey A. Frolov[1], Alexandr M. Kuzminov[1], Dmitry V. Vyshegorodtsev[1], Vyacheslav Yu. Korolik[1], Tavus A. Alibekova[2]*, Ivan A. Mukhin[1]

[1] *National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation*

[2] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation*

Aim: to summarize the literature data of use of laser technologies in the treatment of anorectal diseases.
Key points. Lazer intervention technologies in the treatment of anorectal diseases such as haemorrhoids, anal fistula, anal fissure and pilonidal disease makes it possible to significantly reduce the intensity of pain syndrome, shorten the time of wound healing and also reduce the duration of the period of disability of the patient without worsening the quality of life. The main advantages of minimally invasive techniques are the absence of extensive wounds, minimal complications and reduction of the disease recurrence rate, minimally invasive methods are almost as effective as traditional ones. Besides, the use of laser allows to perform minimally invasive interventions under local anaesthesia in a day hospital.
Conclusion. It is necessary to further study and improve the use of laser technologies in the treatment of anorectal diseases, and to actively introduce techniques into practice to improve the results of treatment of patients with these nosologies.
Keywords: minimally invasive treatment, laser hemorrhoidoplasty, laser hemorrhoid procedure, laser hemorrhoidectomy, anal fissure, laser vaporization, SiLAC, FiLAC
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Alibekova T.A., Mukhin I.A. Laser Application for Diseases of the Anorectal Region. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):34–41. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-34-41

В лечении заболеваний аноректальной зоны все большую значимость приобретает использование лазера, что отражает развитие медицинских технологий. Лазерные технологии применяются для лечения колопроктологических заболеваний с минимальным воздействием на ткани, что способствует быстрому восстановлению пациентов в послеоперационном периоде. В настоящее время лазеры применяются для лечения геморроя, хронической анальной трещины, свищей прямой кишки, эпителиального копчикового хода.

Лазер — техническое устройство, испускающее электромагнитное излучение в диапазоне от инфракрасного до ультрафиолетового, обладающее большой энергией и биологическим действием. Термин «laser» был введен в 1957 г. американским инженером Гордоном Гулдом (Gordon Gould) в виде акронима английского словосочетания «light amplification by the stimulated emission of radiation» — «усиление света посредством вынужденного излучения». Без сомнения, создание лазера является одним из выдающихся достижений XX века, оказавшим влияние практически на все области деятельности человека. Физическая работа любого лазера постулирована Альбертом Эйнштейном в 1916 г., а в 1955 г. — советскими учеными Н.Г. Басовым и А.М. Прохоровым, независимо и одновременно с американским ученым Чарлзом Таунсом предложен принцип создания молекулярного генератора — лазера, за что уже в 1964 г. им была присуждена Нобелевская премия в области физики [1, 2]. В 1960 г. теория Альберта Эйнштейна была усовершенствована американским физиком Теодором Майманом, в результате чего был создан первый рубиновый лазер [3]. Американские физики Али Джаван, Уильям Ралф Беннет мл. и Дональд Херриот получили генерацию оптического излучения в газовом разряде, тем самым создав первый газовый лазер [4]. С 1961 г. по настоящее время происходит совершенствование технологий изготовления лазеров, создание и развитие лазерной оптики, расширяется применение лазеров в хирургии, с чем связано увеличение доли малоинвазивных вмешательств, в результате которых сокращается срок реабилитации пациента.

Разнообразные лазеры давно и успешно используются в хирургии, офтальмологии, урологии, дерматологии, флебологии, стоматологии, косметологии. В хирургии американский доктор Леон Голдман в начале 60-х гг. XX века продемонстрировал удаление меланомы кожи при помощи рубинового лазера. В 1963 г. советским конструктором А.Э. Нудельманом был создан лазерный офтальмоскоп-коагулятор, с помощью которого в 1964 г. впервые в СССР была выполнена операция в области сетчатки глаза с использованием рубинового лазера. Далее соотечественники опередили иностранных коллег, активно используя лазер на углекислом газе в качестве скальпеля. Наиболее распространенным направлением медицинского использования лазерного излучения является низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ) [5].

В колопроктологии в качестве эксцизионной методики лечения геморроя лазерные технологии впервые применены в 1980-х гг. В лечении геморроя 4-й стадии в качестве инструмента эксцизионной геморроидэктомии использовался углекислотный лазер (CO_2-лазер).

Одними из первых выполнение геморроидэктомии CO_2-лазером в 1989 г. описали H. Iwagaki et al. [6]. В проспективное исследование были включены 1812 пациентов с геморроем 2—4-й стадий. Вмешательство проводилось с помощью CO_2-лазера с длиной волны 10 600 нм (MEDILASER-MIC 30, Mochida Co., Ltd., Япония). При этом сосудистая ножка геморроидального узла была лигирована путем наложения латексного кольца. В сроки наблюдения от 3 до 6 месяцев рецидива геморроя не отмечено [6].

В рандомизированном исследовании, описанном в 1991 г. японскими хирургами Wang J.Y. et al. [7], пациентам с геморроем 3-й и 4-й стадий выполнена геморроидэктомия с помощью CO_2- и неодимового лазера (Nd:YAG-лазер). Пациентов (n = 88) рандомизировали в две группы: в 1-й группе (n = 44) пациенты подверглись вмешательству в объеме традиционной закрытой геморроидэктомии; пациентам 2-й группы (n = 44) с помощью Nd:YAG-лазера с длиной волны 10 600 нм и мощностью 25 Вт выполнено воздействие на внутренние геморроидальные узлы; наружные геморроидальные узлы с целью гемостаза были вапоризированы с использованием CO_2-лазера с длиной волны 1060 нм. В ходе вмешательства выполнено прошивание сосудистой ножки. В послеоперационном периоде отмечено снижение интенсивности болевого синдрома в группе лазерной геморроидэктомии на 45 % по сравнению с контрольной группой. По наличию послеоперационных осложнений в основной группе у 1 (2,2 %) пациента было выявлено кровотечение, анальная стриктура — у 2 (4,4 %) пациентов. В группе закрытой геморроидэктомии выявлено кровотечение у 1 (2,2 %) пациента, анальная стриктура — у 1 (2,2 %) пациента. За год наблюдения случаев рецидива в обеих группах авторы не отмечали [7].

В рандомизированном исследовании A. Senagore et al. (1993) анализировали результаты применения Nd:YAG-лазера у 86 пациентов с 3-й и 4-й стадиями геморроя. Пациенты первой группы (n = 56)

были оперированы в объеме лазерной геморроидэктомии с помощью Nd:YAG-лазера, а во второй группе (n = 35) пациенты подверглись закрытой геморроидэктомии по Фергюсону. Существенных отличий между группами по срокам заживления, количеству осложнений выявлено не было [8].

На сегодняшний день для выполнения эксцизионной геморроидэктомии возможно использование современных лазерных установок с различными длинами волн.

В исследовании, опубликованном В.А. Приваловым и соавт. (2015), представлены результаты хирургического лечения 174 пациентов с геморроем 3-й и 4-й стадий с применением волоконного лазера с длиной волны 1940 нм. Пациенты были рандомизированы в две группы — основную (n = 92) и контрольную (n = 82). Пациентам основной группы выполнена лазерная геморроидэктомия без прошивания сосудистой ножки, пациентам контрольной произведена геморроидэктомия по Миллигану — Моргану. Данными, полученными в результате исследования, авторы подтверждают, что способ лазерной геморроидэктомии сокращает время операции, снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде. Частота послеоперационных осложнений в основной группе снизилась на 10 % по сравнению с контрольной [9].

Однако возможности применения лазера не ограничиваются эксцизионными методами. В лечении пациентов со 2-й и 3-й стадиями геморроя применяют малоинвазивные методы: лазерную геморроидопластику, лазерную дезартеризацию.

Лазерная геморроидопластика (laser hemorrhoidoplasty, LHP) — один из современных методов лечения, который применяется при лечении геморроя 2-й и 3-й стадий, это малоинвазивная процедура воздействия лазерной энергией, позволяющая добиться склерозирования кавернозной ткани за счет денатурации белков, в результате чего происходит замещение кавернозной ткани на соединительную с фиксированием ее к слизистой оболочке, что уменьшает степень пролапса. При помощи лазерной энергии происходит воздействие также на терминальные ветви прямокишечной артерии. Распространенность этой методики обусловлена малоинвазивным характером вмешательства и низким болевым синдромом в послеоперационном периоде [10, 11].

A.F. Karahaliloğlu et al. (2007) описали первый опыт применения LHP. В исследование были включены 106 пациентов с геморроем 1-й и 2-й стадий, которым была выполнена LHP диодным лазером с длиной волны 980 нм мощностью 15 Вт (Ceralas D15 ELVeS Laser, Biolitec, Германия). Вмешательство выполняли транснодально, в импульсном режиме (на каждый узел — не менее 6 импульсов в зависимости от размеров узла). Эффективность составляла 89 %, рецидив симптомов заболевания отмечен у 11 % пациентов [12, 13].

L. Brusciano et al. (2020) провели оценку эффективности применения LHP пациентам с геморроем 2–3-й стадий. В исследование были включены 50 пациентов, которым выполнили вмешательство с использованием диодного лазера с длиной волны 1470 нм. В проекции внутреннего геморроидального узла вмешательство проводилось трансдермально: на расстоянии 1,5 см от края заднего прохода выполнялся микроразрез размером до 3 мм, через который подслизисто вводится лазерный инструмент до проксимального края внутреннего геморроидального узла. На каждый узел, в зависимости от его размера, подавалась лазерная энергия до 24 Дж в импульсно-периодическом режиме по 10–12 импульсов продолжительностью 3 с и мощностью 8 Вт. В результате среднее значение послеоперационной боли по шкале ВАШ в первые три дня составляло 2 балла, на следующие сутки оно снижалось до 0. Сроки наблюдения составляли около 9 месяцев, случаев возврата симптомов геморроя авторы не отметили [10].

A. Jahanshahi et al. (2012) выполнили лечение трансдермальным способом 341 пациенту со 2-й и 4-й стадиями геморроя при помощи лазерного излучения с длиной волны 980 нм мощностью 30 Вт. У 12 (3,5 %) пациентов отмечены послеоперационные осложнения: отек наружных геморроидальных узлов — у 8 (2,3 %), кровотечение — у 2 (0,58 %), абсцесс — у 2 (0,58 %) человек. Случаи кровотечения и абсцесса потребовали дополнительного хирургического вмешательства. Применение обезболивания не требовалось. За год наблюдения рецидива заболевания авторами отмечено не было [14].

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России накоплен опыт лечения 60 пациентов с геморроем 2–3-й стадий трансдермальным способом вмешательства с применением волоконного лазера с длиной волны 1940 нм мощностью 8 Вт. По нашим наблюдениям, интраоперационно у 3 пациентов развилось кровотечение из внутреннего геморроидального узла. В послеоперационном периоде у 5 (8,3 %) пациентов возник тромбоз наружных геморроидальных узлов, у двух из них развилась острая задержка мочеиспускания. При проведении однофакторного анализа выявлено увеличение риска развития послеоперационных осложнений при повышении количества передаваемой энергии на каждый геморроидальный узел. По данным аноскопии и трансректального ультразвукового исследования через 1 месяц после операции геморроидальные узлы не визуализировались, что наблюдалось и через 6 месяцев после операции. За весь срок наблюдения рецидива заболевания отмечено не было [15].

Лазерная дезартеризация (hemorrhoid laser procedure, HeLP) — не менее важный малоинвазивный метод лечения геморроя с применением лазерных технологий. При помощи доплеровского датчика с частотой 20 МГц идентифицируются конечные ветви верхней прямокишечной артерии с последующей их коагуляцией.

В 2009 г. R. Salfi et al. впервые опубликовали результаты лечения с использованием HeLP

200 пациентов со 2-й и 3-й стадиями геморроя, с последующим наблюдением в течение 3 лет. В прямую кишку вводился специальный одноразовый проктоскоп, в дистальной части которого расположено небольшое окно с доплеровским датчиком. С помощью доплеровского датчика (зонд с частотой 20 МГц диаметром 3 мм) на 3 см проксимальнее зубчатой линии определяется расположение 10–12 терминальных ветвей верхней прямокишечной артерии. После идентификации доплеровский датчик заменялся на лазерный инструмент диаметром 1000 мкм, в импульсном режиме использовался диодный лазер с длиной волны 980 нм (каждый импульс — 15–30 Дж, в общей сложности 60–120 Дж при мощности 10–25 Вт). Продолжительность операции составила около 15 минут, эффективность — 91 % [16].

N. Crea et al. в 2014 г. опубликовали непосредственные и отдаленные результаты проспективного исследования по применению методики HeLP у 97 пациентов со 2–3-й стадиями геморроя с использованием лазера длиной волны 980 нм по стандартной технике, описанной выше. Оценка послеоперационной боли через 24 часа после операции составляла 0–1 балл по ВАШ. По данным исследования, в отдаленном периоде после вмешательства 95 % пациентов отмечали стойкое исчезновение симптомов геморроя, частота возврата симптомов составила 5 % [17].

P. Giamundo et al. в своем анализе двухлетнего опыта лечения 276 пациентов с геморроем 1–4-й стадий использовали лазер с длиной волны 980 нм и мощностью 13 Вт. Техника вмешательства не отличалась. Преимуществами методики названы ее малая инвазивность и избирательность воздействия лазерной коагуляции на подслизисто расположенные ветви верхней прямокишечной артерии под контролем доплеровского датчика. У 89,9 % пациентов отмечалось исчезновение симптомов заболевания, а у оставшихся 10,1 % наблюдались случаи возврата симптомов заболевания. В исследовании показано, что воздействие лазерного излучения должно происходить именно в импульсно-периодическом режиме, благодаря чему достигается надежная окклюзия конечных ветвей верхней прямокишечной артерии, стойкий клинический эффект, снижение риска развития кровотечения в отличие от непрерывного режима, при котором возникает глубокая зона карбонизации с разрушением стенок сосудов и отсутствие надежного гемостаза. При этом авторы отмечают, что лучшие результаты лечения и низкая частота рецидивов наблюдались при начальных стадиях геморроя. При выраженном пролапсе внутренних геморроидальных узлов методика комбинировалась с мукопексией, что повышало эффективность лазерной дезартеризации (HeLPexx) [18, 19].

Применение лазерных технологий в колопроктологии не ограничивается лечением геморроя, они эффективны в лечении хронической анальной трещины. В 1990–2000 гг. для иссечения анальной трещины использовался CO_2-лазер длиной волны 10 600 нм.

В 2015 г. M.N. Esfahani et al. выполнили пилотное исследование, где 25 пациентам для лечения хронической анальной трещины со спазмом сфинктера использовался CO2-лазер с длиной волны 10 600 нм мощностью 30 Вт. После выполнения боковой подкожной сфинктеротомии на область дефекта анодермы выполнялось воздействие лазера энергией 350–400 Дж для стимуляции ангиогенеза и заживления раны. За год наблюдения авторы не отметили развития недостаточности анального сфинктера и рецидива заболевания [20].

В рандомизированное исследование, проведенное в 2018–2020 гг. в Витебском областном клиническом специализированном центре, были включены 259 пациентов с хронической анальной трещиной. Пациентам основной группы (n = 149) выполнена лазерная вапоризация анальной трещины с задней дозированной сфинктеротомией. Вмешательство проведено с помощью диодного лазера мощностью 10 Вт и с длиной волны 1560 нм. В контрольной группе проанализированы результаты лечения пациентов с иссечением анальной трещины (n = 110). В послеоперационном периоде потребность в назначении наркотических анальгетиков в основной группе отсутствовала в отличие от контрольной. Среднее пребывание в стационаре в основной группе составило 4,1 ± 2,0 койко-дня, в контрольной группе — 9,3 ± 1,9 койко-дня ($p < 0,05$). При оценке качества жизни по опроснику SF-36 на 1-е сутки и 1-й месяц после операции в основной группе статистически значимо были выше показатели физического и психического компонента здоровья ($p < 0,05$) [21].

В 2021 г. I. Giani et al. изучили эффективность CO_2-лазера с длиной волны 10 600 нм при лечении 29 пациентов с хронической анальной трещиной. Всем пациентам выполнялась прецизионная вапоризация рубцового дефекта анодермы с последующей обработкой раны CO_2-лазером (SmartXide2 C80 laser system, DEKA, Италия). Данные о наличии спазма внутреннего сфинктера и его ликвидации не уточняются. Спустя 1 месяц наблюдения у 85 % пациентов отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома до 3 баллов по ВАШ. В течение первой недели после операции 11 (37,9 %) пациентов из 29 нуждались в приеме обезболивающих препаратов в течение 4 дней. К концу первого месяца из 29 пациентов 5 (17,2 %) человек принимали обезболивающие в общей сложности в течение 8 дней [22].

Лечение свищей прямой кишки — следующая эффективная точка применения лазера в колопроктологии наряду с геморроидальной болезнью и анальной трещиной. A. Wilhelm et al. (2011) описали первые результаты применения лазерной термооблитерации свищей прямой кишки (fistula

laser closure, FiLaC). Вмешательство выполнялось под эпидуральной анестезией в положении для литотомии. Свищевой ход обрабатывался кюреткой и промывался физиологическим раствором. Далее через наружное отверстие свища на всем протяжении вводился лазерный инструмент и выполнялась обработка свищевого хода лазерной энергией мощностью 13 Вт путем равномерной круговой абляции свищевого хода радиальным лазерным волокном со скоростью 1 см/3 с, используя длину волны 1470 нм, после чего ушивали внутреннее свищевое отверстие или низводили лоскут прямой кишки.

Авторы приводят результаты лечения 11 пациентов с криптогенными свищами прямой кишки (транссфинктерный, экстрасфинктерный свищи). Пациенты со свищами на фоне воспалительных заболеваний кишечника в исследование включены не были. В анамнезе у всех пациентов ранее были неоднократно вмешательства по поводу парапроктита или свища. Средний срок наблюдения за оперированными пациентами составил 7,4 месяца. Заживление свища зафиксировано у 9 (81,8 %) из 11 пациентов [23].

Позднее, в 2017 г., в работе A. Wilhelm et al. были представлены результаты наблюдения 104 пациентов с транссфинктерным и экстрасфинктерным свищами прямой кишки в течение 5 лет, при этом лечение проводилось с помощью диодного лазера с длиной волны 1470 нм. Средний срок наблюдения составлял 5 месяцев. Отмечено заживление свищевого хода у 66 (63,5 %) пациентов, 38 (35,5 %) пациентам потребовалось повторное вмешательство [24].

P. Giamundo et al. (2015) описали результаты лечения свищей прямой кишки у 45 пациентов методом FiLaC диодным лазером с длиной волны 1470 нм и мощностью 12 Вт, скорость продвижения лазерного инструмента по свищевому ходу составляла 1 мм/с. Закрытие внутреннего свищевого отверстия не выполнялось. Средняя продолжительность срока наблюдения составляла 30 месяцев. Сроки заживления свища в зависимости от наличия или отсутствия предварительного дренирования лигатурой не отличались (p = 0,32). Средний срок заживления свища составил 5 недель. Лучшие результаты лечения получены при наличии свищевого хода длиной более 4 см [25].

В ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России выполнен сравнительный анализ результатов лазерной термооблитерации (n = 29) и монополярной коагуляции (n = 23) свищевого хода у пациентов с транс- и экстрасфинктерными свищами прямой кишки. Длина волны диодного лазера составляла 1470 нм, использовался радиальный световод в непрерывном режиме с мощностью 12 Вт. Внутреннее свищевое отверстие размерами до 0,3 см ушивалось, при больших размерах низводился слизисто-мышечный лоскут прямой кишки. Частота заживления в группе с лазерным воздействием были статистически значимо выше — 19 (65,5 %) пациентов (10 — транссфинктерные свищи, 9 — экстрасфинктерные свищи) по сравнению с 7 (30,4 %) пациентами в группе монополярной коагуляции (5 — транссфинктерные свищи, 2 — экстрасфинктерные свищи), (p = 0,012). В группе лазерной термооблитерации в послеоперационном периоде отмечено осложнение лишь у 2 пациентов в виде острого парапроктита, в связи с чем произведено вскрытие гнойной полости. В дальнейшем по причине незаживления свищевого хода в обоих случаях одному из пациентов было выполнено иссечение свища с ушиванием сфинктера, второму пациенту свищ ликвидирован лигатурным методом. В группе монополярной коагуляции осложнений отмечено не было [26].

Лазерная коагуляция (sinus laser coagulation, SiLaC) является одним из наиболее популярных малоинвазивных методов лечения хронического воспаления эпителиального копчикового хода (ЭКХ). Впервые применение данной технологии в ретроспективном исследовании описали M. Dessily et al. (2017). В своей работе авторы описали применение диодного лазера с длиной волны 1470 нм и мощностью 10 Вт при лечении 40 пациентов, оперированных в период 2014–2015 гг. Техника вмешательства заключалась в коагуляции стенок свищевого хода диодным лазером с предварительным проведением кюретажа, удалением волос и воспалительного детрита. При лечении ЭКХ частота заживления составляла 87,5 % (n = 35), рецидив отмечен у 1 (2,9 %) пациента. Позднее, в 2019 г., авторы описали результаты лечения уже 200 пациентов, где частота заживления составляла 94 % случаев [27, 28].

В рандомизированном исследовании M. Abdelnaby et al. (2021) сравнивали результаты лечения 139 пациентов методом SiLaC и с иссечением ЭКХ без ушивания раны. Техника вмешательства основной группы совпадала с впервые предложенной техникой M. Dessily et al., при этом мощность диодного лазера с длиной волны 1470 нм составляла 13 Вт. Срок наблюдения составлял 1 год после операции. Заживление ран у 62 пациентов основной группы наступило значительно быстрее, чем у 77 пациентов контрольной группы — 10,1 ± 2,7 дня vs. 34,1 ± 15,1 дня (p < 0,0001) [29].

В ретроспективном исследовании C. Arslan et al. (2023) были проанализированы результаты лечения 121 пациента, рандомизированных на две группы: в 1-й группе (n = 80) пациентам выполнялась методика pit-picking («сбор ямок»), во 2-й группе (n = 41) применялась комбинация pit-picking с лазерной обработкой ЭКХ. В основной группе использовался лазер с длиной волны 1470 нм мощностью 10 Вт в непрерывном режиме: во время постепенного удаления лазерного инструмента подавалась энергия, общее количество которой составило 100 Дж/см. В 1-й группе (группа «pit-picking») частота осложнений

в послеоперационном периоде составила 11,6 %: серома — 12,5 %, кровотечение — 7,5 %, вторичное инфицирование раны — 2,5 % пациентов. Во 2-й группе («pit-picking + лазер») послеоперационных осложнений отмечено не было. Выраженность послеоперационной боли по ВАШ на 7-е сутки в основной группе составляла 1,3 ± 0,9 балла, в контрольной группе — 0,9 ± 0,7 балла ($p = 0,040$). Период нетрудоспособности в группе «pit-picking + лазер» был короче, чем в 1-й группе, — 3.2 ± 2.2 дня vs. 6,7 ± 2,3 дня ($p < 0,0001$). Также был статистически значимо выше показатель полного заживления ран во 2-й группе: 10,1 ± 2,3 дня vs. 14,1 ± 3,8 дня ($p < 0,001$). Срок наблюдения пациентов составлял 43–65 месяцев. 13 (10,7 %) пациентов имели рецидив, из них 4 (9,8 %) — в группе «pit-picking + лазер» со средним временем до возврата симптомов 10,8 ± 4,3 месяца. Авторы утверждают, что применение лазера в лечении ЭКХ является безопасным и значительно ускоряет сроки послеоперационной реабилитации пациентов [30].

Заключение

Анализ публикаций различных авторов, в том числе собственных данных, позволяет нам говорить о том, что применение лазерных технологий при лечении геморроя, свищей прямой кишки, анальной трещины, ЭКХ позволяет уменьшить выраженность болевых ощущений после операции, значительно снизить сроки заживления послеоперационных ран, сократить период нетрудоспособности без снижения качества жизни пациентов. Малоинвазивные вмешательства не сопровождаются формированием обширных ран, при этом связаны с низкой интенсивностью болевого синдрома, минимальным количеством осложнений, небольшими сроками послеоперационной реабилитации и снижением риска рецидива заболевания. По эффективности указанные вмешательства практически не уступают традиционным методикам, при этом в основном выполняются под местной анестезией, что позволяет проводить их в условиях дневного стационара.

Литература / References

1. *Basov N.G., Prokhorov A.M.* Application of molecular beams to radiospectroscopic study of rotational molecules spectra. *Journal of Experimental and Theoretical Physics*. 1954;27(4(10)):431–38.
2. *Gordon J.P., Zeiger H.J., Townes C.H.* Molecular microwave oscillator and new hyperfine structure in the microwave spectrum of NH_3. *Phys Rev Lett*. 1954;95:282. DOI: 10.1103/PhysRev.95.282
3. *Maiman T.H.* Stimulated optical radiation in ruby. Nature. 1960;187:493–4. DOI: 10.1038/187493a0
4. *Javan A., Bennett W. R. Jr., Herriott D.R.* Population inversion and continuous optical maser oscillation in a gas discharge containing a He-Ne mixture. *Phys Rev Lett*. 1961;6:106. DOI: 10.1103/PhysRevLett.6.106
5. *Минаев В.П.* Лазерные медицинские системы и медицинские технологии на их основе: учебное пособие. 4-е издание. *Долгопрудный: Интеллект*; 2020:15–25. [*Minaev V.P.* Laser medical systems and medical technologies based on them: Textbook. 4th edition. *Dolgoprudny: Intellekt Publ.*; 2020:15–25. (In Russ.)].
6. *Iwagaki H., Higuchi Y., Fuchimoto S., Orita K.* The laser treatment of hemorrhoids: Results of a study on 1816 patients. Jpn J Surg. 1989;19(6):658–61. DOI: 10.1007/BF02471715
7. *Wang J.Y., Chang-Chien C.R., Chen J.S., Lai C.R., Tang R.P.* The role of lasers in hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(1):78–82. DOI: 10.1007/BF02050213
8. *Senagore A., Mazier P., Luchtefeld M.A., MacKeigan J.M., Wengert T.* Treatment of advanced hemorrhoidal disease: A prospective, randomized comparison of cold scalpel vs. contact Nd:YAG laser. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(11):1042–9. DOI: 10.1007/BF02047297
9. *Привалов В.А., Дрыга А.В., Крочек И.В., Лаппа А.В., Гамзаев С.Ш., Минаев В.П.* Бесшовная геморроидэктомия с использованием лазерного излучения с длиной волны 1,94 мкм. *Лазерная медицина*. 2015;19(3):11–4. [*Privalov V.A., Dryga A.V., Krochek I.V., Lappa A.V., Gamzaev S.Sh., Minaev V.P.* Sutureless hemorrhoidectomy with laser light of 1.94 um wavelength. *Laser Medicine*. 2015;19(3):11-14. (In Russ.)]. DOI: 10.37895/2071-8004-2015-19-3-11-14
10. *Brusciano L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al.* Post-operative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: Laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg*. 2020;72(3):851–7. DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
11. *Титов А.Ю., Костарев И.В., Благодарный Л.А., Болквадзе Э.Э., Хрюкин Р.Ю.* Субмукозная лазерная термоабляция внутренних геморроидальных узлов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;3:89–96. [*Titov A.Yu., Kostarev I.V., Blagodarny L.A., Bolkvadze E.E., Khryukin R.Yu.* Submucosal laser ablation of internal hemorrhoids. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;3:89–96. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202003189
12. *Karahaliloğlu A.F.* Erste Ergebnisse der Laserobliteration von erstbis zweitgradigen Hämorrhoiden. *Coloproctology*. 2007;29(6):327–36. DOI: 10.1007/s00053-007-7029-y
13. *Karahaliloğlu A.F.* Die Laserhämorrhoidoplastie (LHP). *Coloproctology*. 2010;32(2):116–23. DOI: 10.1007/s00053-010-0084-9
14. *Jahanshahi A., Mashhadizadeh E., Sarmast M.H.* Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: A short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Pol Przegl Chir*. 2012;84(7):329–32. DOI: 10.2478/v10035-012-0055-7
15. *Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С. и др.* Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):70–8. [*Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., et al.* Laser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):70–8]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78
16. *Salfi R.A.* New technique for ambulatory hemorrhoidal treatment. *Coloproctology*. 2009;31(2):99–103. DOI: 10.1007/s00053-009-0009-7
17. *Crea N., Pata G., Lippa M., Chiesa D., Gregorini M.E., Gandolfi P.* Hemorrhoidal laser procedure: Short- and long-term results from a prospective study. *Am J Surg*. 2014;208(1):21–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.020
18. *Giamundo P., Braini A., Calabrò G., Crea N., De Nardi P., Fabiano F., et al.* Doppler-guided hemorrhoidal

dearterialization with laser (HeLP): Indications and clinical outcome in the long-term. Results of a multicenter trial. *Surg Endosc*. 2022;36:143–8. DOI: 10.1007/s00464-020-08248-2
19. *Giamundo P., Cecchetti W., Esercizio L., Fantino G., Geraci M., Lombezzi R., et al.* Doppler-guided hemorrhoidal laser procedure for the treatment of symptomatic hemorrhoids: Experimental background and short-term clinical results of a new mini-invasive treatment. *Surg Endosc*. 2011;25(5):1369–75. DOI: 10.1007/s00464-010-1370-x
20. *Esfahani M.N., Madani G, Madhkhan S.* A novel method of anal fissure laser surgery: A pilot study. *Lasers Med Sci*. 2015;30(6):1711–7. DOI: 10.1007/s10103-015-1771-0
21. *Денисенко В.Л., Денисенко Н.В., Гаин Ю.М.* Лазерная вапоризация в лечении хронической анальной трещины. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2023;22(4):51–6. [*Denisenko V.L., Denisenko N.V., Gain Yu.M.* Laser vaporization in the treatment of chronic anal fissure. *Vitebsk Medical Journal*. 2023;22(4):51–6. (In Russ.)]. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.4.51
22. *Giani I., Cioppa T., Linari C., Caminati F., Dreoni P., Rossi G., et al.* Scanner-assisted CO2 laser fissurectomy: A pilot study. *Front Surg*. 2021;8:799607. DOI: 10.3389/fsurg.2021.799607
23. *Wilhelm A.* A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol*. 2011;15(4):445–9. DOI: 10.1007/s10151-011-0726-0
24. *Wilhelm A., Fiebig A., Krawczak M.* Five years of experience with the FiLaC™ laser for fistula-in-ano management: Long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol*. 2017;21(4):269–76. DOI: 10.1007/s10151-017-1599-7
25. *Giamundo P., Esercizio L., Geraci M., Tibaldi L., Valente M.* Fistula-tract laser closure (FiLaC™): Long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol*. 2015;19(8):449–53. DOI: 10.1007/s10151-015-1282-9
26. *Костарев И.В., Киселев Д.О., Благодарный Л.А., Жарков Е.Е., Титов А.Ю., Болквадзе Э.Э. и др.* Сравнительный анализ результатов лечения транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки методом термообли терации свищевого хода с помощью диодного лазера или монополярной электрокоагуляции. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;179(4):36–43. [*Kostarev I.V., Kiselev D.O., Blagadarni L.A., Zharkov E.E., Titov A.Yu., Bolkvadze E.E., et al.* Comparative analysis of the results of treatment of trans- and suprasphincteric anal fistulae by thermo-obliteration of fistula track with diode laser or monopolar electrocoagulation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(4):36–43. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-36-43
27. *Dessily M., Charara F., Ralea S., Allé J.L.* Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: Technique and first Belgian experience. *Acta Chirurgica Belgica*. 2017;117(3):164–8. DOI: 10.1080/00015458.2016.1272285
28. *Dessily M., Dziubeck M., Chahidi E., Simonelli V.* The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: Long-term outcomes of a single institution prospective study. *Tech Coloproctol*. 2019;23(12):1133–40. DOI: 10.1007/s10151-019-02119-2
29. *Abdelnaby M., Fathy M., Emile S.H., Arnous M., Balata M., Abdelmawla A., et al.* Sinus laser therapy versus sinus lay open in the management of sacrococcygeal pilonidal disease. *Colorectal Dis*. 2021;23(9):2456–65. DOI: 10.1111/codi.15755
30. *Arslan C., Deniz E., Özdenkaya Y.* Pit-picking with laser treatment versus pit-picking alone in pilonidal disease: Retrospective mid-term results. *Turk J Colorectal Dis*. 2023;33(4):116–23. DOI: 10.4274/tjcd.galenos.2023.2023-8-2

Сведения об авторах

Фролов Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4697-2839

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6679-1843

Information about the authors

Sergey A. Frolov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Educational work, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4697-2839

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Hospital-Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Hospital-Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6679-1843

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2619-5929

Vyacheslav Yu. Korolik — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Hospital-Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2619-5929

Алибекова Тавус Абдулхалимовна* — ординатор кафедры колопроктологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tavuska@yandex.ru;
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8121-4159

Tavus A. Alibekova* — Resident of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia.
Contact information: tavuska@yandex.ru;
125993, Moscow, Barricadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8121-4159

Мухин Иван Анатольевич — врач-колопроктолог, Научно-консультативная поликлиника, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: docmukhin@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9219-6976

Ivan A. Mukhin — Coloproctologist, Research Consultation Clinic, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: docmukhin@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9219-6976

Поступила: 28.04.2024 Принята: 20.06.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 28.04.2024 Accepted: 20.06.2024 Published: 30.08.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-34-41
UDC 616.35-08: 615.849.19

CC BY NC ND

Laser Application for Diseases of the Anorectal Region

Sergey A. Frolov[1], Alexandr M. Kuzminov[1], Dmitry V. Vyshegorodtsev[1], Vyacheslav Yu. Korolik[1], Tavus A. Alibekova[2]*, Ivan A. Mukhin[1]

[1] *National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation*
[2] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russian Federation*

Aim: to summarize the literature data of use of laser technologies in the treatment of anorectal diseases.
Key points. Lazer intervention technologies in the treatment of anorectal diseases such as haemorrhoids, anal fistula, anal fissure and pilonidal disease makes it possible to significantly reduce the intensity of pain syndrome, shorten the time of wound healing and also reduce the duration of the period of disability of the patient without worsening the quality of life. The main advantages of minimally invasive techniques are the absence of extensive wounds, minimal complications and reduction of the disease recurrence rate, minimally invasive methods are almost as effective as traditional ones. Besides, the use of laser allows to perform minimally invasive interventions under local anaesthesia in a day hospital.
Conclusion. It is necessary to further study and improve the use of laser technologies in the treatment of anorectal diseases, and to actively introduce techniques into practice to improve the results of treatment of patients with these nosologies.
Keywords: minimally invasive treatment, laser hemorrhoidoplasty, laser hemorrhoid procedure, laser hemorrhoidectomy, anal fissure, laser vaporization, SiLAC, FiLAC
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Frolov S.A., Kuzminov A.M., Vyshegorodtsev D.V., Korolik V.Yu., Alibekova T.A., Mukhin I.A. Laser Application for Diseases of the Anorectal Region. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):34–41. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-34-41

Области применения лазера при лечении заболеваний аноректальной области

С.А. Фролов[1], А.М. Кузьминов[1], Д.В. Вышегородцев[1], В.Ю. Королик[1], Т.А. Алибекова[2]*, И.А. Мухин[1]

[1] *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» 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 данные литературы о применении лазерных технологий в лечении заболеваний аноректальной области.
Основные положения. Применение лазера при лечении таких заболеваний аноректальной области, как геморрой, свищ прямой кишки, анальная трещина и хроническое воспаление эпителиального копчикового хода, дает возможность значительно уменьшить интенсивность болевого синдрома, сократить сроки заживления ран и также снизить продолжительность периода нетрудоспособности пациента без ухудшения качества жизни. Основными преимуществами малоинвазивных методик являются отсутствие обширных ран, минимальное количество осложнений и уменьшение частоты рецидива заболевания, а по эффективности малоинвазивные методы практически не уступают традиционным. Кроме того, использование лазерных технологий позволяет выполнять малоинвазивные вмешательства под местной анестезией в условиях дневного стационара.
Заключение. Необходимо дальнейшее изучение и усовершенствование применения лазерных технологий в лечении аноректальных заболеваний, активное внедрение методик в практику для улучшения результатов лечения пациентов с данными нозологиями.
Ключевые слова: малоинвазивное лечение, лазерная деструкция, лазерная дезартеризация, анальная трещина, лазерная вапоризация
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролов С.А., Кузьминов А.М., Вышегородцев Д.В., Королик В.Ю., Алибекова Т.А., Мухин И.А. Области применения лазера при лечении заболеваний аноректальной области. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):34–41. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-34-41

With the development of technology in the modern world, the use of laser in the treatment of diseases of the anorectal zone is becoming increasingly popular. Laser technologies are used for the treatment of coloproctological diseases with minimal impact on tissues, which contributes to the rapid recovery of patients in the postoperative period. Currently, lasers are used for the treatment of haemorrhoids, chronic anal fissure, anal fistula, pilonidal disease.

A laser is a technical device that emits electromagnetic radiation in the range from infrared to ultraviolet, which has high energy and biological effects. The term "laser" was introduced in 1957 by the American engineer Gordon Gould as an acronym for the English phrase "light amplification by the stimulated emission of radiation". Without a doubt, the creation of the laser is one of the outstanding achievements of the twentieth century, which influenced almost all areas of human activity. The physical operation of any laser was postulated by Albert Einstein in 1916, and in 1955 by a group of Soviet scientists N.G. Basov and A.M. Prokhorov, independently and simultaneously with the American scientist C.H. Townes, proposed the principle of creating a molecular generator — a laser, for which they were awarded the Nobel Prize in Physics in 1964 [1, 2]. In 1960, Albert Einstein's theory was improved by American physicist Theodor Maiman, resulting in the creation of the first ruby laser [3]. American physicists Ali Javan, William Ralph Bennett Jr. and Donald R. Herriott generated optical radiation in a gas discharge, thereby creating the first gas laser [4]. From 1961 to the present, laser manufacturing technologies have been improved, laser optics have been created and developed, and the use of laser technology in medicine and in surgery has been expanding, which is associated with a trend and an increase in the proportion of minimally invasive interventions, as a result of which the period of treatment is reduced. patient rehabilitation..

Various types of lasers have long been used successfully in surgery, ophthalmology, urology, dermatology, phlebology, dentistry, and cosmetology. In surgery, the American doctor Leon Goldman demonstrated the removal of skin melanoma using a ruby laser in in the early 60s of the 20th century. In 1963, Soviet engineer A.E. Nudelman created a laser ophthalmoscope-coagulator, with the help of which in 1964, for the first time in the USSR, surgery was performed in the retina using a ruby laser. Further our compatriots were ahead of their foreign colleagues actively using carbon dioxide laser as a scalpel. The most common medical use of laser radiation is low-intensity laser therapy (LILT) [5].

For the first time in coloproctology the use of laser as an excisional technique of haemorrhoids treatment was started in the 1980s. In the treatment of haemorrhoids stage 4, CO_2 laser was used as an instrument of excisional haemorrhoidectomy.

One of the first to perform hemorrhoidectomy with a CO_2 laser in 1989 was described by H. Iwagaki et al. [6]. The prospective study included 1812 patients with stage 2–4 hemorrhoids. The intervention was performed using a CO_2 laser with a wavelength of 10,600 nm (MEDILASER-MIC 30, Mochida Co., Ltd., Japan). In this case, the vascular pedicle of the hemorrhoid was ligated by applying a latex ring. During follow-up periods of 3 to 6 months, no recurrence of hemorrhoids was noted [6].

In a randomized study described in 1991 by Japanese surgeons Wang J.Y. et al. [7], patients with stage 3 and 4 hemorrhoids underwent hemorrhoidectomy using a CO_2 laser and a neodymium laser (Nd:YAG laser). Patients (n = 88) were randomized into two groups: in group 1 (n = 44) patients underwent intervention in the scope of traditional closed hemorrhoidectomy; patients of group 2 (n = 44) were exposed to internal hemorrhoids using an Nd:YAG laser with a wavelength of 10,600 nm and a power of 25 W; external hemorrhoids were vaporized for the purpose of hemostasis using a CO2 laser with a wavelength 1060 nm. During the intervention, the vascular pedicle was sutured. In the postoperative period, there was a 45 % decrease in pain intensity in the laser hemorrhoidectomy group compared to the control group. According to the presence of postoperative complications in the main group, bleeding was detected in 1 (2.2 %) patient, anal stricture was detected in 2 (4.4 %) patients. In the closed hemorrhoidectomy group, bleeding was detected in 1 (2.2 %) patient, anal stricture in 1 (2.2 %) patient. During the one-year follow-up, the authors did not note any cases of relapse in either group [7].

In a randomized study by A. Senagore et al. (1993) analyzed the results of using the Nd:YAG laser in 86 patients with stages 3 and 4 hemorrhoids. Patients of the first group (n = 56) were operated on with laser hemorrhoidectomy using an Nd:YAG laser, and in the second group (n = 35)

patients underwent closed hemorrhoidectomy according to Ferguson. There were no significant differences between the groups in terms of healing time or number of complications [8].

Today, to perform excisional hemorrhoidectomy, it is possible to use modern laser systems with different wavelengths.

The study published by V.A. Privalov et al. (2015) presented the results of surgical treatment of 174 patients with stage 3 and 4 hemorrhoids using a fiber laser with a wavelength of 1940 nm. Patients were randomized into two groups: main (n = 92) and control (n = 82). Patients in the main group underwent laser hemorrhoidectomy without suturing the vascular pedicle, patients in the control group underwent hemorrhoidectomy according to Milligan — Morgan. With the data obtained as a result of the study, the authors confirm that the laser hemorrhoidectomy method reduces the operation time and reduces the intensity of pain in the postoperative period. The incidence of postoperative complications in the main group decreased by 10 % compared to the control group [9].

However, the possibilities of using lasers are not limited to excision methods. In the treatment of patients with stages 2 and 3 of hemorrhoids, minimally invasive methods are used — laser hemorrhoidoplasty, laser desarterization.

Laser hemorrhoidoplasty (LHP), one of the modern methods of treatment, which is used in the treatment of hemorrhoids of stages 2 and 3, is a minimally invasive procedure using laser energy that allows to achieve sclerosis of the cavernous tissue due to the denaturation of proteins, resulting in cavernous tissue being replaced by connective tissue, fixing it to the mucous membrane, which reduces the degree of prolapse. Laser energy also affects the terminal branches of the rectal artery. The prevalence of this technique is due to the minimally invasive nature of the intervention and low pain syndrome in the postoperative period [10, 11].

A.F. Karahalilo lu et al. (2007) described the first experience with LHP. The study included 106 patients with stage 1 and 2 hemorrhoids who underwent LHP with a 980 nm diode laser with a power of 15 W (Ceralas D15 ELVeS Laser, Biolitec, Germany). The intervention was performed transnodally, in a pulsed mode (at least 6 pulses for each node, depending on the size of the node). The effectiveness was 89 %, relapse of disease symptoms was observed in 11 % of patients [12, 13].

L. Brusciano et al. (2020) assessed the effectiveness of LHP in patients with stage 2–3 hemorrhoids. The study included 50 patients who underwent intervention using a diode laser with a wavelength of 1470 nm. In the projection of the internal hemorrhoidal node, the intervention was carried out transdermally: at a distance of 1.5 cm from the edge of the anus, a microincision up to 3 mm in size was made, through which a laser instrument was inserted submucosally to the proximal edge of the internal hemorrhoidal node. Each node, depending on its size, was supplied with laser energy up to 24 J in a pulse-periodic mode of 10–12 pulses with a duration of 3 sec and a power of 8 W. As a result, the average value of postoperative pain on the VAS in the first three days was 2 points, on the next day it decreased to 0. The follow-up period was about 9 months, the authors did not note any cases of return of hemorrhoid symptoms [10].

Iranian researchers A. Jahanshahi et al. (2012) performed transdermal treatment on 341 patients with stages 2 and 4 hemorrhoids using laser radiation with a wavelength of 980 nm and a power of 30 W. Postoperative complications were noted in 12 (3.5%) patients: swelling of external hemorrhoids — in 8 (2.3 %), bleeding — in 2 (0.58 %), abscess — in 2 (0.58 %) people. Cases of bleeding and abscess required additional surgical intervention. No anesthesia was required. During the year of observation, the authors noted no relapse of the disease [14].

At the "National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh" we have accumulated experience in treating 60 patients with stages 2–3 hemorrhoids using a transdermal method of intervention using a fiber laser with a wavelength of 1940 nm and a power of 8 W. According to our observations, bleeding from the internal hemorrhoid developed intraoperatively in 3 patients. In the postoperative period, 5 (8.3 %) patients developed thrombosis of external hemorrhoids, two of them developed acute urinary retention. A univariate analysis revealed an increase in the risk of developing postoperative complications with an increase in the amount of energy transferred to each hemorrhoid. According to anoscopy and transrectal ultrasound, 1 month after surgery, hemorrhoids were not visualized, which was also observed 6 months after surgery. During the entire observation period, no relapse of the disease was noted [15].

Laser desarterization (hemorrhoid laser procedure, HeLP) is an equally important minimally invasive method of treating hemorrhoids using laser technologies. Using a 20 MHz Doppler probe, the terminal branches of the superior rectal artery are identified and subsequently coagulated.

In 2009, R. Salfi et al. first published the results of treatment using HeLP in 200 patients with stages 2 and 3 hemorrhoids, followed up for 3 years. A special disposable proctoscope was inserted into the rectum, in the distal part of which

there was a small window with a Doppler sensor. Using a Doppler probe (probe with a frequency of 20 MHz, 3 mm in diameter), the location of 10–12 terminal branches of the superior rectal artery was determined 3 cm proximal to the dentate line. After identification, the Doppler probe was replaced with a laser instrument with a diameter of 1000 um, using a pulsed diode laser with a wavelength of 980 nm (each pulse 15–30 J, for a total of 60–120 J at a power of 10–25 W). The duration of the operation was about 15 minutes, the effectiveness was 91% [16].

N. Crea et al. in 2014 published immediate and long-term results of a prospective study on the use of the HeLP technique in 97 patients with stage 2–3 hemorrhoids, applying a 980 nm laser using the standard technique described above. The postoperative pain score 24 hours after surgery was 0–1 on the VAS. According to the study, in the long-term period after the intervention, 95 % of patients noted a persistent disappearance of hemorrhoid symptoms; the rate of return of symptoms was 5 % [17].

P. Giamundo et al. (2022) used a laser with a wavelength of 980 nm and a power of 13 W in their analysis of a two-year experience in the treatment of 276 patients with stages 1–4 hemorrhoids. The intervention technique did not differ. The advantages of the technique are its low invasiveness and selectivity of laser coagulation on the submucosal branches of the superior rectal artery under the control of a Doppler sensor. In 89.9 % of patients, the symptoms of the disease disappeared, and in the remaining 10.1 % cases symptoms of the disease returned. The study has showed that the effect of laser radiation should occur in a pulse-periodic mode, which ensures reliable occlusion of the terminal branches of the superior rectal artery, a lasting clinical effect, and a reduced risk of bleeding. In contrast to the continuous mode, in which a deep zone of carbonization occurs with the destruction of the walls of blood vessels and the absence of reliable hemostasis. The authors noted that the best treatment results and low relapse rates were observed in the initial stages of hemorrhoids. For severe prolapse of internal hemorrhoids, the technique was combined with mucopexy, which increased the effectiveness of laser disarterization (HeLPexx) [18, 19].

The use of laser technology is not limited to the treatment of haemorrhoids: laser is also actively used in the treatment of chronic anal fissure. In 1990–2000, the CO_2 laser with a wavelength of 10,600 nm was used for excision of anal fissure.

In 2015 M.N. Esfahani et al. performed a pilot study in which a CO_2 laser with a wavelength of 10,600 nm and a power of 30 W was used to treat chronic anal fissure with sphincter spasm in 25 patients. After performing a lateral subcutaneous sphincterotomy, the area of the anoderm defect was exposed to a laser with an energy of 350–400 J to stimulate angiogenesis and wound healing. During the year of observation, the authors did not note the development of anal sphincter insufficiency or relapse of the disease [20].

In a randomized study conducted in 2018– 2020. at the Vitebsk Regional Clinical Specialized Center, 259 patients with chronic anal fissure were included. Patients of the main group (n = 149) underwent laser vaporization of the anal fissure with posterior dosed sphincterotomy. The intervention was performed using a diode laser with a power of 10 W and a wavelength of 1560 nm. In the control group, the results of treatment of patients with anal fissure excision (n = 110) were analyzed. In the postoperative period, there was no need to prescribe narcotic analgesics in the main group, unlike the control group. The average hospital stay in the main group was 4.1 ± 2 bed-days, in the control group — 9.3 ± 1.9 bed-days ($p < 0.05$). Assessment of the quality of life using the SF-36 questionnaire on day 1 and the first month after surgery showed that the main group had statistically significantly higher indicators of the physical and mental components of health ($p < 0.05$) [21].

In 2021, I. Giani et al. studied the efficacy of 10,600 nm CO_2 laser in the treatment of 29 patients with chronic anal fissure. All patients underwent precision vaporisation of the anoderm scar defect followed by wound treatment with a CO_2 laser (SmartXide2 C80 laser system, DEKA, Italy). The data on the presence of internal sphincter spasm and its elimination were not specified. After 1 month of follow-up, 85 % of patients had a decrease of pain syndrome intensity according to VAS scale up to 3 points. During the first week after the operation, 11 (37,9 %) patients out of 29 needed to take analgesics for 4 days. By the end of the first month, 5 (17.2 %) patients out of 29 were taking analgesics for a total of 8 days [22].

Treatment of rectal fistulas is the next effective point of laser use in coloproctology, along with hemorrhoidal disease and anal fissure. A. Wilhelm et al. (2011) described the first results of using laser thermoobliteration of rectal fistulas (fistula laser closure, FiLaC). The intervention was performed under epidural anesthesia in the lithotomy position. The fistula tract was treated with a curette and washed with saline. Next, a laser instrument was introduced through the external opening of the fistula along its entire length and the fistula tract was treated with laser energy with a power of 13 W, by uniform circular ablation of the fistula tract with a radial laser fiber at a

speed of 1 cm/3 s, using a wavelength of 1470 nm, after which the internal fistula opening was sutured or the rectal flap was retracted. The authors presented the results of treatment of 11 patients with cryptogenic rectal fistulas (transsphincteric, extrasphincteric fistulas). Patients with fistulas due to inflammatory bowel diseases were not included in the study. All patients had a history of previous repeated interventions for paraproctitis or fistula. The average follow-up period for operated patients was 7.4 months. Healing of the fistula was recorded in 9 (81.8%) of 11 patients [23]. Later in 2017, A. Wilhelm et al. presented the results of 5-year observation of 104 patients with transsphincteric and extrasphincteric rectal fistulas, the treatment was carried out using a diode laser with a wavelength of 1470 nm. The average follow-up period was 5 months. Healing of the fistula tract was noted in 66 (63.5 %) patients, 38 (35.5 %) patients required re-intervention [24].

P. Giamundo et al. (2015) described the results of treatment of rectal fistulas in 45 patients using the FiLaC method with a diode laser with a wavelength of 1470 nm and a power of 12 W; the speed of advancement of the laser instrument along the fistula tract was 1 mm/s. Closure of the internal fistula opening was not performed. The average follow-up period was 30 months. The healing time of the fistula, depending on the presence or absence of preliminary drainage with a ligature, did not differ ($p = 0.32$). The average healing time for the fistula was 5 weeks. The best treatment results were obtained in the presence of a fistula tract longer than 4 cm [25].

At the National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh our colleagues performed a comparative analysis of the results of laser thermoobliteration ($n = 29$) and monopolar coagulation ($n = 23$) of the fistula tract in patients with trans- and extrasphincteric rectal fistulas. The wavelength of the diode laser was 1470 nm, a radial light guide was used in continuous mode with a power of 12 W. Internal fistula openings up to 0.3 cm in size were sutured; for larger sizes, a rectal mucomuscular flap was removed. The healing rate in the group with laser exposure was statistically significantly higher — 19 (65.5 %) patients (10 — transsphincteric fistulas, 9 — extrasphincteric fistulas) compared to 7 (30.4 %) patients in the monopolar coagulation group (5 — transsphincteric fistulas, 2 — extrasphincteric fistulas), ($p = 0.012$). In the laser thermoobliteration group, a complication in the form of acute paraproctitis was noted in the postoperative period in only 2 patients, and therefore the purulent cavity was opened. Subsequently, due to non-healing of the fistula tract in both cases, one of the patients underwent excision of the fistula with suturing of the sphincter; in the second patient, the fistula was eliminated using the ligature method. There were no complications observed in the monopolar coagulation group [26].

Sinus laser coagulation (SiLaC) is one of the most popular minimally invasive methods for treating chronic inflammation of the epithelial coccygeal tract (ECC). The use of this technology in a retrospective study was first described by M. Dessily et al. (2017). In their work, the authors described the use of a diode laser with a wavelength of 1470 nm and a power of 10 W in the treatment of 40 patients operated on in the period 2014–2015. The intervention technique consisted of coagulation of the walls of the fistula tract with a diode laser with preliminary curettage, removal of hair and inflammatory detritus. In treatment of ECC, the healing rate was 87.5 % ($n = 35$), relapse was noted in 1 (2.9 %) patient. Later, in 2019, the authors described the results of treatment for 200 patients, where the healing rate was 94 % of cases [27, 28].

In their randomized study M. Abdelnaby et al. (2021) compared the results of treatment of 139 patients with the SiLaC method and with ECC excision without suturing the wound. The intervention technique of the main group coincided with the technique first proposed by M. Dessily et al., while the power of the diode laser with a wavelength of 1470 nm was 13 W. The follow-up period was 1 year after surgery. Wound healing in 62 patients of the main group occurred significantly faster than in 77 patients in the control group — 10.1 ± 2.7 days vs. 34.1 ± 15.1 days ($p < 0.0001$) [29].

The retrospective study by C. Arslan et al. (2023) presents the analysis of the results of treatment of 121 patients randomized into two groups: in group 1 ($n = 80$), patients underwent the pit-picking technique, in group 2 ($n = 41$) a combination of pit-picking with laser processing of ECC was used. In the main group, a laser with a wavelength of 1470 nm and a power of 10 W was used in continuous mode: during the gradual removal of the laser instrument, energy was supplied, the total amount of which was 100 J/cm. In group 1 ("pit-picking" group), the rate of complications in the postoperative period was 11.6 %: seroma — 12.5 %, bleeding — 7.5 %, secondary wound infection — 2.5 % of patients. In group 2 ("pit-picking + laser"), no postoperative complications were noted. The severity of postoperative pain according to VAS on day 7 in the main group was 1.3 ± 0.9 points, in the control group — 0.9 ± 0.7 points ($p = 0.040$). The period of disability in the "pit-picking + laser" group was shorter than in group 1 — 3.2 ± 2.2 days

vs. 6.7 ± 2.3 days ($p < 0.0001$). Also, the rate of complete wound healing in group 2 was statistically significantly higher: 10.1 ± 2.3 days vs. 14.1 ± 3.8 days ($p < 0.001$). The follow-up period for patients was 43–65 months, 13 (10.7 %) patients had a relapse, of which 4 (9.8 %) were in the "pit-picking + laser" group with an average time to symptom return of 10.8 ± 4.3 months. The authors claim that the use of laser in the treatment of ECC is safe and significantly speeds up the postoperative rehabilitation of patients [30].

Conclusion

Analysis of publications by various authors, including our own data, allows us to say that the use of laser technologies in the treatment of hemorrhoids, rectal fistulas, anal fissures, and epithelial coccygeal tract allows to reduce the severity of pain after surgery, significantly reduce the healing time of postoperative wounds, and shorten the period of disability without reducing the quality of life of patients. Minimally invasive interventions are not accompanied by the formation of extensive wounds, but are associated with a low intensity of pain, a minimal number of complications, a short period of postoperative rehabilitation and a reduced risk of disease relapse. In terms of effectiveness, these interventions are practically not inferior to traditional methods, and are mainly performed under local anesthesia, which allows them to be carried out in a day hospital.

References / Литература

1. *Basov N.G., Prokhorov A.M.* Application of molecular beams to radiospectroscopic study of rotational molecules spectra. *Journal of Experimental and Theoretical Physics*. 1954;27(4(10)):431–38.
2. *Gordon J.P., Zeiger H.J., Townes C.H.* Molecular microwave oscillator and new hyperfine structure in the microwave spectrum of NH_3. *Phys Rev Lett*. 1954;95:282. DOI: 10.1103/PhysRev.95.282
3. *Maiman T.H.* Stimulated optical radiation in ruby. Nature. 1960;187:493–4. DOI: 10.1038/187493a0
4. *Javan A., Bennett W. R. Jr., Herriott D.R.* Population inversion and continuous optical maser oscillation in a gas discharge containing a He-Ne mixture. *Phys Rev Lett*. 1961;6:106. DOI: 10.1103/PhysRevLett.6.106
5. *Минаев В.П.* Лазерные медицинские системы и медицинские технологии на их основе: учебное пособие. 4-е издание. *Долгопрудный: Интеллект*; 2020:15–25. [*Minaev V.P.* Laser medical systems and medical technologies based on them: Textbook. 4th edition. *Dolgoprudny: Intellekt Publ.*; 2020:15–25. (In Russ.)].
6. *Iwagaki H., Higuchi Y., Fuchimoto S., Orita K.* The laser treatment of hemorrhoids: Results of a study on 1816 patients. Jpn J Surg. 1989;19(6):658–61. DOI: 10.1007/BF02471715
7. *Wang J.Y., Chang-Chien C.R., Chen J.S., Lai C.R., Tang R.P.* The role of lasers in hemorrhoidectomy. *Dis Colon Rectum*. 1991;34(1):78–82. DOI: 10.1007/BF02050213
8. *Senagore A., Mazier P., Luchtefeld M.A., MacKeigan J.M., Wengert T.* Treatment of advanced hemorrhoidal disease: A prospective, randomized comparison of cold scalpel vs. contact Nd:YAG laser. *Dis Colon Rectum*. 1993;36(11):1042–9. DOI: 10.1007/BF02047297
9. *Привалов В.А., Дрыга А.В., Крочек И.В., Лаппа А.В., Гамзаев С.Ш., Минаев В.П.* Бесшовная геморроидэктомия с использованием лазерного излучения с длиной волны 1,94 мкм. *Лазерная медицина*. 2015;19(3):11–4. [*Privalov V.A., Dryga A.V., Krochek I.V., Lappa A.V., Gamzaev S.Sh., Minaev V.P.* Sutureless hemorrhoidectomy with laser light of 1.94 um wavelength. *Laser Medicine*. 2015;19(3):11-14. (In Russ.)]. DOI: 10.37895/2071-8004-2015-19-3-11-14
10. *Brusciano L., Gambardella C., Terracciano G., Gualtieri G., Schiano di Visconte M., Tolone S., et al.* Postoperative discomfort and pain in the management of hemorrhoidal disease: Laser hemorrhoidoplasty, a minimal invasive treatment of symptomatic hemorrhoids. *Updates Surg*. 2020;72(3):851–7. DOI: 10.1007/s13304-019-00694-5
11. *Титов А.Ю., Костарев И.В., Благодарный Л.А., Болквадзе Э.Э., Хрюкин Р.Ю.* Субмукозная лазерная термоабляция внутренних геморроидальных узлов. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;3:89–96. [*Titov A.Yu., Kostarev I.V., Blagodarny L.A., Bolkvadze E.E., Khryukin R.Yu.* Submucosal laser ablation of internal hemorrhoids. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2020;3:89–96. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/hirurgia202003189
12. *Karahaliloğlu A.F.* Erste Ergebnisse der Laserobliteration von erstbis zweitgradigen Hämorrhoiden. *Coloproctology*. 2007;29(6):327–36. DOI: 10.1007/s00053-007-7029-y
13. *Karahaliloğlu A.F.* Die Laserhämorrhoidoplastie (LHP). *Coloproctology*. 2010;32(2):116–23. DOI: 10.1007/s00053-010-0084-9
14. *Jahanshahi A., Mashhadizadeh E., Sarmast M.H.* Diode laser for treatment of symptomatic hemorrhoid: A short term clinical result of a mini invasive treatment, and one year follow up. *Pol Przegl Chir*. 2012;84(7):329–32. DOI: 10.2478/v10035-012-0055-7
15. *Фролов С.А., Вышегородцев Д.В., Кузьминов А.М., Трубачева Ю.Л., Королик В.Ю., Богормистров И.С. и др.* Лазерная субмукозная деструкция в лечении геморроя. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2023;33(2):70–8. [*Frolov S.A., Vyshegorodtsev D.V., Kuzminov A.M., Trubacheva Yu.L., Korolik V.Yu., Bogormistrov I.S., et al.* Laser submucous destruction in the treatment of hemorrhoids. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2023;33(2):70–8]. DOI: 10.22416/1382-4376-2023-33-2-70-78
16. *Salfi R.A.* New technique for ambulatory hemorrhoidal treatment. *Coloproctology*. 2009;31(2):99–103. DOI: 10.1007/s00053-009-0009-7
17. *Crea N., Pata G., Lippa M., Chiesa D., Gregorini M.E., Gandolfi P.* Hemorrhoidal laser procedure: Short- and long-term results from a prospective study. *Am J Surg*. 2014;208(1):21–5. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.020
18. *Giamundo P., Braini A., Calabrò G., Crea N., De Nardi P., Fabiano F., et al.* Doppler-guided hemorrhoidal dearterialization with laser (HeLP): Indications and clinical outcome in the long-term. Results of a multicenter trial. *Surg Endosc*. 2022;36:143–8. DOI: 10.1007/s00464-020-08248-2
19. *Giamundo P., Cecchetti W., Esercizio L., Fantino G., Geraci M., Lombezzi R., et al.* Doppler-guided hemorrhoidal laser procedure for the treatment of symptomatic hemorrhoids: Experimental background and short-term clinical results of a new mini-invasive treatment. *Surg Endosc*. 2011;25(5):1369–75. DOI: 10.1007/s00464-010-1370-x
20. *Esfahani M.N., Madani G, Madhkhan S.* A novel method of anal fissure laser surgery: A pilot study. *Lasers Med Sci*. 2015;30(6):1711–7. DOI: 10.1007/s10103-015-1771-0

21. *Денисенко В.Л., Денисенко Н.В., Гаин Ю.М.* Лазерная вапоризация в лечении хронической анальной трещины. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2023;22(4):51–6. [*Denisenko V.L., Denisenko N.V., Gain Yu.M.* Laser vaporization in the treatment of chronic anal fissure. *Vitebsk Medical Journal*. 2023;22(4):51–6. (In Russ.)]. DOI: 10.22263/2312-4156.2023.4.51
22. *Giani I., Cioppa T., Linari C., Caminati F., Dreoni P., Rossi G., et al.* Scanner-assisted CO2 laser fissurectomy: A pilot study. *Front Surg*. 2021;8:799607. DOI: 10.3389/fsurg.2021.799607
23. *Wilhelm A.* A new technique for sphincter-preserving anal fistula repair using a novel radial emitting laser probe. *Tech Coloproctol*. 2011;15(4):445–9. DOI: 10.1007/s10151-011-0726-0
24. *Wilhelm A., Fiebig A., Krawczak M.* Five years of experience with the FiLaC™ laser for fistula-in-ano management: Long-term follow-up from a single institution. *Tech Coloproctol*. 2017;21(4):269–76. DOI: 10.1007/s10151-017-1599-7
25. *Giamundo P., Esercizio L., Geraci M., Tibaldi L., Valente M.* Fistula-tract laser closure (FiLaC™): Long-term results and new operative strategies. *Tech Coloproctol*. 2015;19(8):449–53. DOI: 10.1007/s10151-015-1282-9
26. *Костарев И.В., Киселев Д.О., Благодарный Л.А., Жарков Е.Е., Титов А.Ю., Болквадзе Э.Э. и др.* Сравнительный анализ результатов лечения транс- и экстрасфинктерных свищей прямой кишки методом термооблитерации свищевого хода с помощью диодного лазера или монополярной электрокоагуляции. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;179(4):36–43. [*Kostarev I.V., Kiselev D.O., Blagadarni L.A., Zharkov E.E., Titov A.Yu., Bolkvadze E.E., et al.* Comparative analysis of the results of treatment of trans- and suprasphincteric anal fistulae by thermo-obliteration of fistula track with diode laser or monopolar electrocoagulation. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(4):36–43. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/0042-4625-2020-179-4-36-43
27. *Dessily M., Charara F., Ralea S., Allé J.L.* Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: Technique and first Belgian experience. *Acta Chirurgica Belgica*. 2017;117(3):164–8. DOI: 10.1080/00015458.2016.1272285
28. *Dessily M., Dziubeck M., Chahidi E., Simonelli V.* The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: Long-term outcomes of a single institution prospective study. *Tech Coloproctol*. 2019;23(12):1133–40. DOI: 10.1007/s10151-019-02119-2
29. *Abdelnaby M., Fathy M., Emile S.H., Arnous M., Balata M., Abdelmawla A., et al.* Sinus laser therapy versus sinus lay open in the management of sacrococcygeal pilonidal disease. *Colorectal Dis*. 2021;23(9):2456–65. DOI: 10.1111/codi.15755
30. *Arslan C., Deniz E., Özdenkaya Y.* Pit-picking with laser treatment versus pit-picking alone in pilonidal disease: Retrospective mid-term results. *Turk J Colorectal Dis*. 2023;33(4):116–23. DOI: 10.4274/tjcd.galenos.2023.2023-8-2

Information about the authors

Sergey A. Frolov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Educational work, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4697-2839

Alexandr M. Kuzminov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Hospital-Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: 9249591@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Dmitry V. Vyshegorodtsev — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Hospital-Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: info@gnck.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6679-1843

Vyacheslav Yu. Korolik — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Minimally Invasive Coloproctology and Hospital-Replacement Technologies, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: v.korolik@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2619-5929

Сведения об авторах

Фролов Сергей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научно-образовательной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4697-2839

Кузьминов Александр Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 9249591@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7544-4752

Вышегородцев Дмитрий Вячеславович — доктор медицинских наук, заведующий отделом малоинвазивной колопроктологии и стационарозамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: info@gnck.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6679-1843

Королик Вячеслав Юрьевич — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела малоинвазивной колопроктологии и стационарзамещающих технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: v.korolik@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2619-5929

Tavus A. Alibekova* — Resident of the Department of Coloproctology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia.
Contact information: tavuska@yandex.ru;
125993, Moscow, Barricadnaya str., 2/1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8121-4159

Ivan A. Mukhin — Coloproctologist, Research Consultation Clinic, National Medical Research Center of Coloproctology named after A.N. Ryzhikh.
Contact information: docmukhin@mail.ru;
123423, Moscow, Salyama Adilya str., 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9219-6976

Алибекова Тавус Абдулхалимовна* — ординатор кафедры колопроктологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tavuska@yandex.ru;
125993, г. Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0006-8121-4159

Мухин Иван Анатольевич — врач-колопроктолог, Научно-консультативная поликлиника, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: docmukhin@mail.ru;
123423, г. Москва, ул. Саляма Адиля, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9219-6976

Submitted: 28.04.2024 Accepted: 20.06.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 28.04.2024 Принята: 20.06.2024 Опубликована: 30.08.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-970-2913
УДК 616.381-002.3-036.8:616.381-008.718

Повышенное внутрибрюшное давление как одно из звеньев в патогенезе вторичного распространенного гнойного перитонита

Д.В. Черданцев[1], О.В. Овчинникова[1]*, Ю.Г. Трофимович[1], И.Г. Носков[1,2], О.В. Первова[1,2], А.А. Коваленко[1]

[1] *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация*
[2] *КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация*

Цель: представить данные литературы о значении внутрибрюшной гипертензии в патогенезе перитонита.
Основные положения. Вторичный гнойный перитонит — тяжелая и довольно частая форма абдоминальной инфекции с высокой летальностью. Согласно статистическим данным госпитализация пациентов с признаками местного или разлитого перитонита составляет более 15 % среди пациентов с острыми хирургическими заболеваниями. Одним из факторов возникновения осложнений и неблагоприятного прогноза при данном заболевании служит повышенное внутрибрюшное давление. Для измерения данного показателя в медицинской практике применяется катетер Фолея, установленный в мочевой пузырь. Согласно референсным значениям оптимальный уровень интраабдоминального давления не превышает 5 мм рт. ст. Стойкое повышение давления в 12 мм рт. ст. и выше свидетельствует о развитии внутрибрюшной гипертензии. Нарастание уровня внутрибрюшного давления указывает на прогрессирование воспалительного деструктивного процесса в брюшной полости, а также способствует развитию полиорганной недостаточности с последующим летальным исходом при несвоевременном лечении. При показателе, превышающем 20 мм рт. ст., существует вероятность развития абдоминального компартмент-синдрома. Данное состояние характеризуется повышенным давлением в двух и более анатомических отделах, что приводит к снижению кровотока и последующей гипоксии тканей. Также внутрибрюшная гипертензия повышает риск развития послеоперационного перитонита у пациентов, перенесших лапаротомию.
Заключение. Для прогноза течения вторичного распространенного гнойного перитонита, уменьшения риска возникновения осложнений и летальности необходимо акцентировать внимание на измерении внутрибрюшного давления как обязательной манипуляции у хирургических больных. Несмотря на общедоступность и простоту в исполнении, данная методика позволяет произвести оценку тяжести органных дисфункций.
Ключевые слова: интраабдоминальная гипертензия, распространенный гнойный перитонит, внутрибрюшное давление, абдоминальный компартмент-синдром
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Черданцев Д.В., Овчинникова О.В., Трофимович Ю.Г., Носков И.Г., Первова О.В., Коваленко А.А. Повышенное внутрибрюшное давление как одно из звеньев в патогенезе вторичного распространенного гнойного перитонита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-970-2913

Increased Intra-Abdominal Pressure as One of the Links in the Pathogenesis of Secondary Diffuse Purulent Peritonitis

Dmitriy V. Cherdantsev[1], Olga V. Ovchinnikova[1]*, Yury G. Trofimovich[1], Igor G. Noskov[1,2], Olga V. Pervova[1,2], Albert A. Kovalenko[1]

[1] *Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation*
[2] *Krasnoyarsk District Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Aim: to present literature data on the importance of intra-abdominal hypertension in the pathogenesis of peritonitis.
Key points. Secondary purulent peritonitis is a severe and fairly common form of abdominal infection with high mortality. According to statistics, hospitalization of patients with signs of local or diffuse peritonitis is more than 15 % among patients with acute surgical pathologies. One of the factors in the development of complications and an unfavorable prognosis for this disease is increased intra-abdominal pressure. To measure this indicator, a Foley catheter inserted into the bladder is used in medical practice. According to reference values, the optimal level of intra-abdominal pressure does not exceed 5 mmHg. A persistent increase in pressure of 12 mmHg and above indicates the devel-

opment of intra-abdominal hypertension. An increase in the level of intra-abdominal pressure indicates the progression of the inflammatory destructive process in the abdominal cavity and contributes to the development of multiple organ failure with subsequent fatal outcome with untimely treatment. With an indicator exceeding 20 mmHg, there is a risk of developing abdominal compartment syndrome. This condition is characterized by increased pressure in two or more anatomical areas, which leads to decreased blood flow and subsequent tissue hypoxia. Intra-abdominal hypertension also increases the risk of developing postoperative peritonitis in patients who have undergone laparotomy.
Conclusion. To predict the course of secondary diffuse purulent peritonitis, reduce the risk of complications and mortality, it is necessary to focus on measuring intra-abdominal pressure as a mandatory manipulation in surgical patients. Despite its general availability and ease of implementation, this technique allows assessing the severity of organ dysfunctions.
Keywords: intra-abdominal hypertension, diffuse purulent peritonitis, intra-abdominal pressure, abdominal compartment syndrome
Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

For citation: Cherdantsev D.V., Ovchinnikova O.V., Trofimovich Yu.G., Noskov I.G., Pervova O.V., Kovalenko A.A. Increased Intra-Abdominal Pressure as One of the Links in the Pathogenesis of Secondary Diffuse Purulent Peritonitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-970-2913

Введение

Пробиотические микроорганизмы идентифицируются на уровне рода, вида и штамма, который имеет буквенное обозначение. Последние исследования демонстрируют высокую заболеваемость и, как следствие, летальность среди критических пациентов с острой абдоминальной патологией. Интраабдоминальные инфекции, к числу которых относится перитонит, занимают второе место среди инфекционных заболеваний. Смертность среди данной группы пациентов колеблется от 5 до 50 % [1]. Было установлено, что в 2019 г. на 1300 протоколов вскрытий пришлось 80 (6,15 %) случаев с патологоанатомическим диагнозом заболевания, осложненным перитонитом. Согласно классификации вторичного перитонита принято выделять серозный, фибринозный, гнойный и другие виды, в зависимости от характера содержимого брюшной полости. На основании статистических данных, на долю гнойного перитонита приходится 35,28 % случаев [2]. Немаловажно, что при поступлении пациентов с распространенным перитонитом и абдоминальным сепсисом во всех случаях отмечается повышенное внутрибрюшное давление, что является одним из ключевых звеньев в патогенезе данного заболевания.

Внутрибрюшное давление — это давление внутри брюшной полости, которое в норме не превышает 5 мм рт. ст. Однако при некоторых физиологических состояниях (кашель, тяжелые физические нагрузки и др.) оно может достигать 80 мм рт. ст. Данные Всемирного общества абдоминального компартмент-синдрома (World Society of the Abdominal Compartment Syndrome, WSACS) свидетельствуют, что у взрослых пациентов в критическом состоянии уже наблюдается повышенное внутрибрюшное давление [3, 4]. Если данный показатель составляет 12 мм рт. ст. и выше при двух последовательных измерениях, на протяжении 46 часов возможно развитие внутрибрюшной гипертензии, что увеличивает риск смертности в 11 раз. Помимо этого, быстрое прогрессирование внутрибрюшной гипертензии приводит к развитию абдоминального компартмент-синдрома, который определяется как интраабдоминальное давление, превышающее 20 мм рт. ст. [4]. Данный синдром характеризуется поражением двух и более анатомических отделов (компартментов), что приводит к нарушению кровотока, на фоне чего развивается гипоксия тканей. В отличие от внутрибрюшной гипертензии абдоминальный компартмент-синдром не классифицируется по уровню внутрибрюшного давления (ВБД), так как при развитии данного синдрома дальнейшее увеличение ВБД не имеет значения [5].

Всемирным обществом абдоминального компартмент-синдрома (WSACS) было предложено 4 степени внутрибрюшной гипертензии в зависимости от показателя внутрибрюшного давления (табл.) [6].

Данная классификация предлагается для оценки состояния пациента с целью дальнейшего выбора тактики лечения для хирургических больных, имеющих внутрибрюшную гипертензию [7].

Несмотря на современную и быструю диагностику, а также своевременно проведенные адекватные хирургические вмешательства, летальность при этом синдроме остается чрезвычайно высокой и составляет 38–71 % [6]. Более того, на фоне синдрома внутрибрюшной гипертензии возможно развитие абдоминального сепсиса и мультиорганной недостаточности, что также увеличивает риск наступления летального исхода. Общая смертность среди больных с абдоминальным сепсисом варьирует от 58,06 до 84 %, что является высоким показателем. При этом практически у половины пациентов (48,39 %) отмечается наличие внутрибрюшной гипертензии [8].

Патофизиология внутрибрюшной гипертензии

Стойкое повышение ВБД влечет за собой нарушение работы большинства систем, а именно: сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, мочевыделительной. Также повышенное внутрибрюшное давление приводит к нарушению работы

Таблица. Степени внутрибрюшной гипертензии
Table. Grades of intra-abdominal hypertension

Степени / *Grades*	Уровень давления, мм рт. ст. / *Pressure level, mmHg*
1-я степень / *Grade 1*	12–15
2-я степень / *Grade 2*	16–20
3-я степень / *Grade 3*	21–25
4-я степень / *Grade 4*	>25

желудочно-кишечного тракта [6]. Повышенное ВБД не имеет специфических симптомов, оно характеризуется различными проявлениями (рис.).

Большое влияние внутрибрюшная гипертензия оказывает на сердечно-сосудистую систему, это происходит вследствие сдавливания кровеносных сосудов брюшной полости, в особенности нижней полой вены и аорты. Затруднение кровотока в нижней полой вене ведет к уменьшению венозного возврата крови в сердце. Для увеличения венозного возврата включаются компенсаторные механизмы в виде повышения частоты сердечных сокращений. Таким образом, при сдавливании сосудов повышается системное сосудистое сопротивление, увеличивается постнагрузка на сердце, что обусловливает перегрузку миокарда и развитие сердечной недостаточности. Острая сердечная недостаточность способствует уменьшению почечной

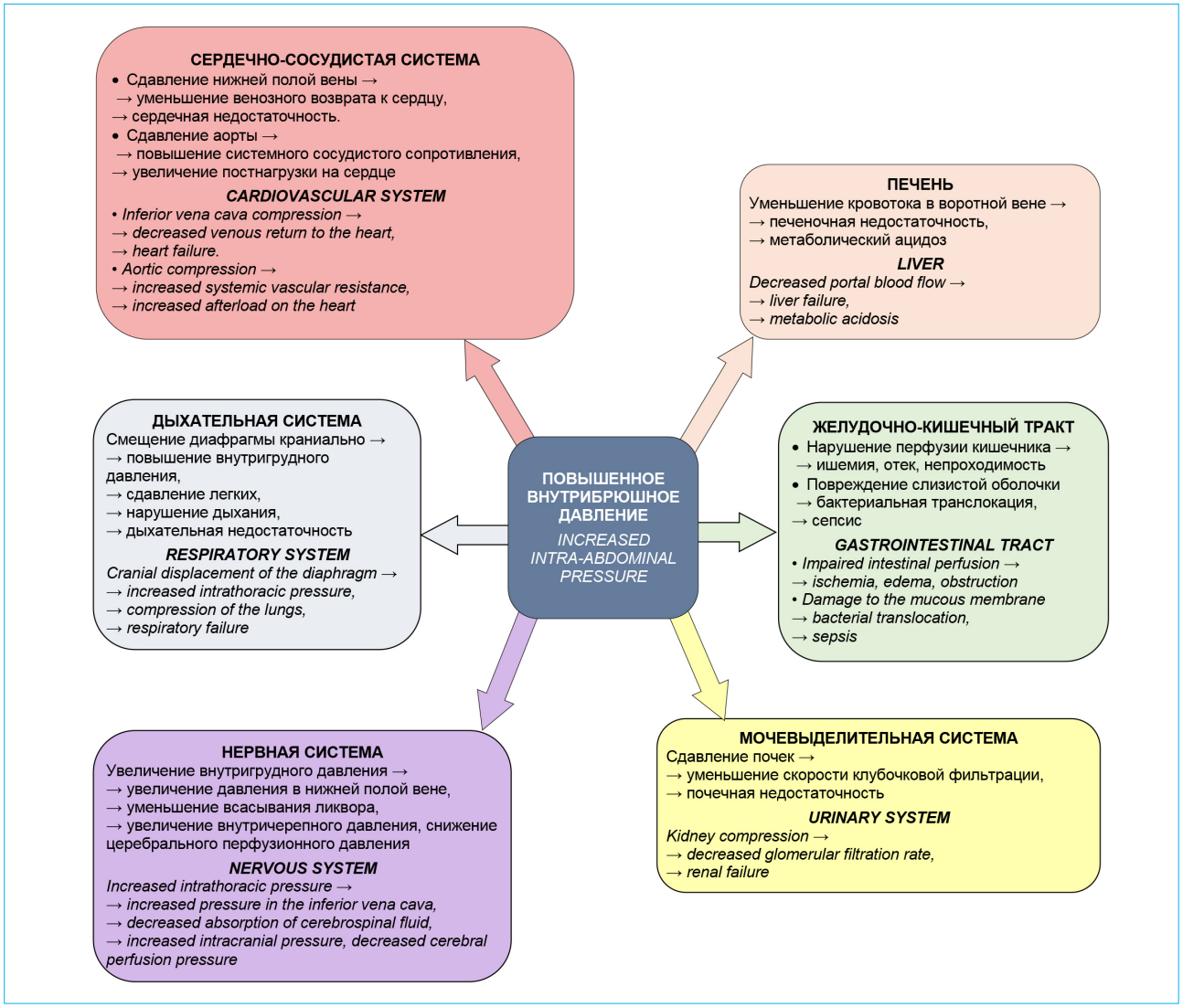


Рисунок. Патофизиология внутрибрюшной гипертензии

Figure. Pathophysiology of intra-abdominal hypertension

перфузии и артериального наполнения, активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы [9, 10].

Помимо сердечно-сосудистой системы негативному воздействию подвергается и дыхательная. За счет повышения внутрибрюшного давления происходит смещение диафрагмы вверх, в грудную полость. Это приводит к повышению внутригрудного давления, а затем — к сдавлению легких, нарушению дыхания, газообмена, уменьшению показателей функции внешнего дыхания (дыхательного объема, функциональной жизненной емкости легких), уменьшению лимфодренажа и, вследствие этого, к повышенному риску образования отека легких. Также компрессия легких и ограничение поступления воздуха в альвеолы приводят к развитию альвеолярных ателектазов. Все эти процессы способствуют развитию дыхательной недостаточности [2, 11].

Одними из самых ранних признаков интраабдоминальной гипертензии являются олигурия и острое повреждение почек. Вследствие сдавления паренхимы почек уменьшается скорость клубочковой фильтрации, появляется «почечный компартмент-синдром», который характеризуется уменьшением почечного артериального кровотока при повышенном почечном венозном давлении и сосудистом сопротивлении, что ведет к ишемии и, в итоге, к почечной недостаточности [9, 12, 13]. В исследовании J. Sun et al. показано, что частота развития острого повреждения почек выше у больных с внутрибрюшной гипертензией, чем без нее [14]. S. Agrawal et al. установили наличие связи между внутрибрюшной гипертензией у пациентов с сочетанными заболеваниями почек и 11-кратным увеличением смертности по сравнению с пациентами без стойкого повышенного внутрибрюшного давления [15]. Уже имеющаяся хроническая болезнь почек является негативным прогностическим фактором у пациентов с перитонитом [16].

При внутрибрюшной гипертензии наблюдается значительное снижение кровоснабжения органов брюшной полости, нарушение перфузии кишечника, вызывающее ишемию, затем отек и кишечную непроходимость [13]. Устойчивое повышение давления более 25 мм рт. ст. в течение 60 минут вызывает нарушение кровотока в слизистой оболочке даже у успешно реанимированных пациентов. Это приводит к транслокации бактерий через поврежденный барьер слизистой оболочки кишки, что усугубляет состояние пациента. Повышается риск развития сепсиса и септического шока [2].

Также внутрибрюшная гипертензия приводит к повышению давления в нижней полой вене, затем — в поясничном венозном сплетении, что ведет к снижению всасывания ликвора, увеличению внутричерепного давления и снижению церебрального перфузионного давления. Наблюдается связь между внутрибрюшным, внутригрудным и внутричерепным давлением — при повышении ВБД увеличивается внутригрудное, плевральное и центральное венозное давления, что приводит к снижению венозного оттока от головного мозга, увеличению внутричерепного давления и развитию отека [13].

Постоянное повышение ВБД приводит к снижению кровотока в печеночной артерии и в воротной вене, при этом нарушается способность регуляции кровотока печенью, развивается печеночная недостаточность, которая проявляется уменьшением выведения лактата из плазмы, что ведет к метаболическому ацидозу. Помимо гемодинамических изменений, развивается некроз гепатоцитов [2].

Ввиду комплексного воздействия на различные системы органов клинические проявления внутрибрюшной гипертензии разнообразны: боль в животе и ощущение тяжести или переполнения в животе; увеличение живота в объеме; напряжение передней брюшной стенки; олигурия или анурия; повышение центрального венозного давления; гипо- или гипертензия; тахипноэ; ортопноэ; одышка; гиперкапния; органная недостаточность и др. Без непосредственного измерения ВБД все это затрудняет диагностику [2].

По данным клинического обследования зачастую затруднительно диагностировать внутрибрюшную гипертензию и определить ее степень. Поэтому предпочтительно использовать «золотой стандарт» — определение внутрибрюшного давления с помощью катетера Фолея, установленного в мочевом пузыре. Данная методика производится через мочевой пузырь с введением 25 мл стерильного физиологического раствора. В качестве единиц измерения используются миллиметры ртутного столба (мм рт. ст.), параметр определяется в конце выдоха в положении пациента лежа на спине. Необходимо убедиться в отсутствии сокращений мышц живота, предварительно обнулив датчик на уровне средней подмышечной линии, которая является нулевым уровнем отсчета согласно стандартам WSACS [17].

Также, опираясь на рекомендации WSACS, у пациентов в критическом состоянии с наличием факторов риска развития внутрибрюшной гипертензии или абдоминального компартмент-синдрома интраабдоминальное давление следует измерять каждые 4–6 часов. Непрерывный мониторинг показателей возможен, однако в настоящее время не является стандартной практикой [18].

Внутрибрюшная гипертензия и вторичный распространенный гнойный перитонит

В ряде работ была установлена взаимосвязь между увеличением ВБД и прогрессированием воспалительного процесса в брюшной полости, забрюшинном пространстве и развитием признаков полиорганной недостаточности. Подтверждением данной взаимосвязи стал анализ результатов мониторирования внутрибрюшного и абдоминального перфузионного давления у пациентов в послеоперационном периоде путем измерения катетером Фолея.

Дополнительно определяли клинико-лабораторные показатели перитонита, пареза кишечника и гнойно-септических осложнений [8, 19].

В исследовании В.Ф. Зубрицкого и соавт. была установлена стопроцентная связь наличия внутрибрюшной гипертензии у пациентов с распространенным перитонитом и абдоминальным сепсисом. Авторы определили статистически значимую прямую положительную корреляционную связь между уровнем ВБД и распространенностью воспалительного процесса брюшной полости и забрюшинного пространства ($p < 0,05$). В первые сутки после лапаротомии было отмечено достоверное снижение ВБД и нормализация ряда показателей: уменьшение легочной гипертензии, диастолической нагрузки, а также увеличение ударного объема сердца и артериального давления [8].

Увеличение ВБД коррелировало с ухудшением интегральной оценки тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA у 291 пациента в послеоперационном периоде. Таким пациентам требовалось неотложное хирургическое вмешательство [19].

В.М. Тимербулатов и соавт. в ретроспективном исследовании оценили эффективность лечения в зависимости от показателей ВБД. Первый этап — ретроспективный анализ историй болезни 201 пациента. На его основе сформирована основная группа, где учет показателей интраабдоминального давления и концентрация лактата крови были главными критериями при выборе метода лечения. Второй этап — ретроспективный анализ историй болезни 196 пациентов, которые составили группу сравнения. Эти пациенты проходили лечение традиционными методами, без мониторинга ВБД. В ходе данного исследования выяснено, что отслеживание показателей позволяло вовремя проводить хирургическую декомпрессию брюшной полости, и это обеспечило снижение летальности среди пациентов [20].

Проведя перспективное наблюдательное исследование, P.N. Kumar et al. определили, что среди 40 пациентов с перфоративным перитонитом, 65 % при поступлении имели повышенное внутрибрюшное давление до 13,73 ± 4,30 мм рт. ст., что соответствует 1-й степени внутрибрюшной гипертензии. Также была отмечена прямо пропорциональная связь между ростом показателя интраабдоминального давления и ухудшением оценки по балльной шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment), которая была разработана для прогнозирования исхода при распространенном гнойном перитоните [15, 21]. Применение оценочной шкалы основано на анализе состояния нескольких систем органов. Уровень оксигенации крови характеризует состояние дыхательной системы, количество тромбоцитов — свертывающей системы крови, величина артериального давления —состояние сердечно-сосудистой системы, уровень креатинина или диуреза — состояние мочевыделительной системы. Стремление суммы баллов к максимальному значению свидетельствует о высокой вероятности летального исхода [22].

Высокую частоту внутрибрюшной гипертензии при перитоните выявили S.R. Jampani et al. Дополнительно была отмечена ее взаимосвязь с прогрессированием органной недостаточности, поэтому авторы пришли к выводу, что для снижения показателей заболеваемости и смертности необходимо раннее выявление внутрибрюшной гипертензии и своевременное вмешательство [23].

R. Kidwai et al. наблюдали у большинства пациентов повышение степени внутрибрюшной гипертензии через 6 часов после операции по поводу кишечной непроходимости и перфорации желудочно-кишечного тракта и снижение — при последующих измерениях через 12 и 24 часа. У больных с внутрибрюшной гипертензией наблюдалась выраженная дисфункция органов, больше всего страдали сердечно-сосудистая (40,7 %) и почечная системы (39,3 %) [24].

Развитие повышенного ВБД в раннем послеоперационном периоде может увеличить риск послеоперационного перитонита. Как показано в исследовании A. Basu et al., проведение серийных измерений ВБД у пациентов с вторичным перитонитом в 41 % случаев в послеоперационном периоде выявило развившуюся внутрибрюшную гипертензию. У 20,5 % пациентов развился послеоперационный перитонит и было значительно повышено внутрибрюшное давление ($p = 0,002$) в течение ближайшего послеоперационного периода. Таким образом, отслеживание динамики изменения ВБД в послеоперационном периоде может помочь своевременно принять решение о необходимости ранней релапаротомии [25].

Внутрибрюшная гипертензия и абдоминальный компартмент-синдром являются серьезными осложнениями перитонита, и, в связи с этим, Б.Ш. Гогия и соавт. предлагают внести измерение ВБД в обязательный список отслеживаемых параметров у хирургических пациентов, в первую очередь для снижения летальности, поскольку при отсутствии ранней диагностики абдоминального компартмент-синдрома, которая основывается на мониторинге ВБД, летальность достигает 100 % [7].

Из-за системного воздействия внутрибрюшная гипертензия ухудшает течение многих заболеваний, в том числе перитонита. Ш.Н. Кадиров, изучая динамику ВБД при острой тонкокишечной непроходимости, осложненной перитонитом, прогнозировал развитие послеоперационных осложнений и исход заболевания. В ходе исследования выяснилось, что одним из признаков данной непроходимости являлось стойкое повышенное ВБД на момент поступления. Далее автор отметил связь между интраабдоминальной гипертензией и развитием осложнений, потребовавших релапаротомии. При проведении анализа динамики показателей были выявлены две особенности: внутрибрюшное давление снижается до нормы на вторые сутки

послеоперационного периода при неосложненном течении заболевания и, наоборот, увеличивается при развитии осложнений [26].

У больных со вторичным распространенным гнойным перитонитом и абдоминальным компартмент-синдромом снижение ВБД способствует регрессии нарушений, но сопровождается таким осложнением, как ишемический реперфузионный синдром, при котором восстановление микрогемоциркуляции в стенке кишки способствует транслокации инфекции в общий кровоток, что, в свою очередь, ведет к развитию генерализованной абдоминальной инфекции. Несмотря на уменьшение проявлений системных нарушений при нормализации ВБД, скачкообразное понижение приводит к появлению признаков полиорганной дисфункции и септического шока. Таким образом, мониторирование уровня данного показателя необходимо для своевременного и правильно подобранного лечения [27].

Заключение

Внутрибрюшная гипертензия ухудшает прогноз вторичного гнойного перитонита вследствие развивающихся осложнений, а также увеличивает риск летальности при несвоевременном оказании помощи. В результате течение заболевания осложняется развитием полиорганной недостаточности в первую очередь страдают сердечно-сосудистая, дыхательная и мочевыделительная системы, желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система. Таким образом, для прогноза течения вторичного распространенного гнойного перитонита необходимо измерение внутрибрюшного давления. Мониторирование показателей внутрибрюшного давления позволяет вовремя проводить хирургическую декомпрессию брюшной полости, что уменьшает время до начала операции, сроки устранения органной дисфункции и улучшает восстановление пациента в послеоперационном периоде. Наблюдение за динамикой внутрибрюшной гипертензии помогает принять решение о необходимости повторной лапаротомии для предупреждения возникновения осложнений. Именно поэтому в современной хирургической практике у данной категории больных важно рассматривать измерение внутрибрюшного давления как обязательную манипуляцию [28].

Литература / References

1. *Napolitano L.M.* Intra-abdominal infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(1):10–27. DOI: 10.1055/s-0041-1741053
2. *Попова Н.М., Кирьянов Н.А., Гончарук Б.Л., Старовойтов С.О.* Клинико-морфологическая характеристика заболеваний, осложненных перитонитом. *Modern Science*. 2020;12(2):204–6. [*Popova N.M., Kiryanov N.A., Goncharuk B.L., Starovoitov S.O.* Clinical and morphological characterist ics of diseases complicated by peritonitis. *Modern Science*. 2020;12(2);204–6. (In Russ.)].
3. *Łagosz P., Sokolski M., Biegus J., Tycinska A., Zymlinski R.* Elevated intra-abdominal pressure: A review of current knowledge. *World J Clin Cases*. 2022;6(10):3005–13. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i10.3005
4. *Pereira B.M.* Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6):688–96. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000665
5. *Montalvo-Jave E.E., Espejel-Deloiza M., Chernitzky-Camaño J., Peña-Pérez C.A., Rivero-Sigarroa E., Ortega-León L.H.* Abdominal compartment syndrome: Current concepts and management. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2020;85(4):443–51. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.03.003
6. *Bodnar Z.* Polycompartment syndrome – intra-abdominal pressure measurement. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019;51(4):316–22. DOI: 10.5114/ait.2019.87474
7. *Гогия Б.Ш., Аляутдинов Р.Р., Сизов В.А., Раевская М.Б., Мальцева Л.Г.* Абдоминальный компартмент синдром и интраабдоминальная гипертензия. *Высокотехнологическая медицина*. 2018;5(4):4–13. [*Gogia B.Sh., Alyautdinov R.R., Sizov V.A., Raevskaya M.B., Maltseva L.G.* Abdominal compartment syndrome and intraabdominal hypertension. *Hi-Technology Medicine*. 2018;5(4):4–13. (In Russ.)].
8. *Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В., Айрапетян А.Т., Голубев И.В., Розберг Е.П., Коренев Д.Н.* Диагностика и лечение внутрибрюшной гипертензии и абдоминальный сепсис. *Вестник Медицинского института непрерывного образования*. 2022;2:14–7. [*Zubritsky V.F., Zabelin M.V., Hayrapetyan A.T., Golubev I.V., Rozberg E.P., Korenev D.N.* Diagnostics and treatment of intra-abdominal hypertension for patients suffering from abdominal sepsis. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2022;2:14–7. (In Russ.)]. DOI: 10.46393/27821714_2022_2_14
9. *Kumar U., Wettersten N., Garimella PS.* Cardiorenal syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2019;37(3):251–65. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.04.001
10. *Баймагамбетова А., Муканова У.А., Рысбеков М.М., Аннаоразов Ы.А.* Разработка методики лечения у больных с разлитыми гнойными перитонитами и абсцессами брюшной полости. *Вестник КазНМУ*. 2020;2:326–9. [*Baymagambetova A., Mukanova U.A., Rysbekov M.M., Annaorazov Y.A.* Development of treatment methods in patients with diffuse purulent peritonitis and abdominal abscesses. *Vestnik KazNMU*. 2020;2:326–9. (In Russ.)].
11. *Tonetti T., Cavalli I., Ranieri V.M., Mascia L.* Respiratory consequences of intra-abdominal hypertension. *Minerva Anestesiol*. 2020;86(8):877–83. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14325-6
12. *Husain-Syed F., Gröne H.J., Assmus B., Bauer P., Gall H., Seeger W., et al.* Congestive nephropathy: A neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):183–203. DOI: 10.1002/ehf2.13118
13. *Sosa G., Gandham N., Landeras V., Calimag A.P., Lerma E.* Abdominal compartment syndrome. *Dis Mon*. 2018;65(1):5–19. DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.04.003
14. *Sun J., Sun H., Sun Z., Yang X., Zhou S., Wei J.* Intra-abdominal hypertension and increased acute kidney injury risk: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021;49(5):3000605211016627. DOI: 10.1177/03000605211016627
15. *Agrawal S., Chaudhary T., Sahu S.K.* Correlation of intra-abdominal pressure with the outcome of perforation peritonitis. *International Surgery Journal*. 2017;4(5):1584–7. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20171601
16. *Špička P., Chudáček J., Řezáč T., Starý L., Horáček R., Klos D.* Prognostic significance of simple scoring systems in the prediction of diffuse peritonitis morbidity and mortality. *Life (Basel)*. 2022;12(4):487. DOI: 10.3390/life12040487

17. *De Laet I.E., Malbrain M.L.N.G., De Waele J.J.* A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients. *Crit Care*. 2020;24(1):97. DOI: 10.1186/s13054-020-2782-1
18. *Smit M., van Meurs M., Zijlstra J.G.* Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients: A narrative review of past, present, and future steps. *Scand J Surg*. 2022;111(1):14574969211030128. DOI: 10.1177/14574969211030128
19. *Мугазов М.М., Матюшко Д.Н., Исмаилов Э.А.* Клинико-лабораторные показатели при экстренной абдоминальной патологии в зависимости от степени интраабдоминальной гипертензии. *Медицинский журнал Астана*. 2019;2(100):285–90. [*Mugazov M.M., Matyushko D.N., Ismailov E.A.* Clinical and laboratory indicators in emergency abdominal pathology depending on the degree of intraabdominal hypertension. *Astana Medical Journal*. 2019;2(100):285–90. (In Russ.)].
20. *Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Фаязов Р.Р., Тимербулатов М.В., Гайнуллина Э.Н., Смыр Р.А.* Диагностика и выбор метода лечения интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019;74(3):210–5. [*Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V., Fayazov R.R., Timerbulatov M.V., Gaynullina E.N., Smir R.A.* Diagnosis and choice of a method of treatment of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(3):210–5. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1080
21. *Kumar P.N., Bains L., Lal P., Mishra A., Yasir Beg M., Maranna H.* Role of intra-abdominal pressure in the outcomes of perforation peritonitis: A prospective observational study. *Turk J Surg*. 2021;37(3):253–9. DOI: 10.47717/turkjsurg.2021.4945
22. *Лещишин Я.М., Баранов А.И., Потехин К.В., Ярощук С.А., Валуйских Ю.В.* Применение интегральных оценочных шкал у пациентов с распространенным гнойным перитонитом. *Медицина в Кузбассе*. 2020;19(2):20–7. [*Leshchishin Ya.M., Baranov A.I., Potekhin K.V., Yaroshchuk S.A., Valuiskikh Y.V.* Application of integral evaluation scales in patients with widespread purulent peritonitis. *Medicine in Kuzbass*. 2020;19(2):20–7. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10013
23. *Jampani S.R., Vattikonda S., Jampani S., Vasireddi V.* Intra-abdominal pressure monitoring and outcome in patients with peritonitis. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*. 2016;3(42):2064–7. DOI: 10.18410/jebmh/2016/460
24. *Kidwai R., Baral R.K., Sharma A.* Analysis of intra-abdominal pressure in obstructive and perforative lesions of gastro-intestinal tract. *Journal of Nepalgunj Medical College*. 2018;16(2):31–4. DOI: 10.3126/jngmc.v16i2.24871
25. *Basu A., Pai D.R.* Early elevation of intra-abdominal pressure after laparotomy for secondary peritonitis: A predictor of relaparotomy? *World J Surg*. 2008;32(8):1851–6. DOI: 10.1007/s00268-008-9605-x
26. *Кадиров Ш.Н.* Внутрибрюшное давление при острой тонкокишечной непроходимости осложненным перитонитом. *Инновационные подходы в современной науке: сборник статей по материалам XLI Международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке»*. 2019;5(41):7–10. [*Kadirov Sh.N.* Intra-abdominal pressure in acute small bowel obstruction complicated by peritonitis. *Innovatsionnye podkhody v sovremennoy nauke: sbornik statey po materialam XLI Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Innovatsionnye podkhody v sovremennoy nauke"*. 2019;5(41):7–10. (In Russ.)].
27. *Коровин А.Я., Базлов С.Б., Андреева М.Б., Нарсия В.В., Трифанов Н.А.* Проявления абдоминального сепсиса у больных с распространенным перитонитом. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017;6:78–83. [*Korovin A.Ya., Bazlov S.B., Andreeva M.B., Narsiya V.V., Trifanov N.A.* Manifiststions of abdominal sepsis in patients with diffuse peritonitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;6:78–83. (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-78-83
28. *Остаев А.О., Бархударов А.А., Климов А.Е.* Эпидемиологическая характеристика и факторы риска развития перитонита в современном мире. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки*. 2023;11:168–72. [*Ostaev A.O., Barkhudarov A.A., Klimov A.E.* Epidemiological characteristics and risk factors of the development of peritonitis in the modern world. *Modern science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2023;11:168–72. (In Russ.)]. DOI: 10.37882/2223-2966.2023.11.22

Сведения об авторах

Черданцев Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gs7@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4743-4565

Овчинникова Ольга Владимировна* — студентка, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olya-ovchinnikova-2000@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-1595-9723

Information about the authors

Dmitriy V. Cherdantsev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Medical Work and Development of Regional Healthcare, Head of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky.
Contact information: gs7@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4743-4565

Olga V. Ovchinnikova* — Student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky.
Contact information: olya-ovchinnikova-2000@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-1595-9723

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Трофимович Юрий Геннадьевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tyurg@yandex.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9956-9771

Носков Игорь Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург, КГБУЗ «Краевая клиническая больница».
Контактная информация: igornoskov@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1221-030X

Первова Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург, КГБУЗ «Краевая клиническая больница».
Контактная информация: Olga-Pervova@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2797-1611

Коваленко Альберт Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: albertkov@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5733-6371

Yury G. Trofimovich — Teaching Assistant at the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky.
Contact information: tyurg@yandex.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9956-9771

Igor G. Noskov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; Surgeon, Krasnoyarsk District Clinical Hospital.
Contact information: igornoskov@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1221-030X

Olga V. Pervova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; Surgeon, Krasnoyarsk District Clinical Hospital.
Contact information: Olga-Pervova@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2797-1611

Albert A. Kovalenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky.
Contact information: albertkov@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5733-6371

Поступила: 09.02.2024 Принята: 04.04.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 09.02.2024 Accepted: 04.04.2024 Published: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-970-2913
UDC 616.381-002.3-036.8:616.381-008.718

CC BY NC ND

Increased Intra-Abdominal Pressure as One of the Links in the Pathogenesis of Secondary Diffuse Purulent Peritonitis

Dmitriy V. Cherdantsev[1], Olga V. Ovchinnikova[1]*, Yury G. Trofimovich[1], Igor G. Noskov[1,2], Olga V. Pervova[1,2], Albert A. Kovalenko[1]

[1] *Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russian Federation*
[2] *Krasnoyarsk District Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Aim: to present literature data on the importance of intra-abdominal hypertension in the pathogenesis of peritonitis.
Key points. Secondary purulent peritonitis is a severe and fairly common form of abdominal infection with high mortality. According to statistics, hospitalization of patients with signs of local or diffuse peritonitis is more than 15 % among patients with acute surgical pathologies. One of the factors in the development of complications and an unfavorable prognosis for this disease is increased intra-abdominal pressure. To measure this indicator, a Foley catheter inserted into the bladder is used in medical practice. According to reference values, the optimal level of intra-abdominal pressure does not exceed 5 mmHg. A persistent increase in pressure of 12 mmHg and above indicates the development of intra-abdominal hypertension. An increase in the level of intra-abdominal pressure indicates the progression of the inflammatory destructive process in the abdominal cavity and contributes to the development of multiple organ failure with subsequent fatal outcome with untimely treatment. With an indicator exceeding 20 mmHg, there is a risk of developing abdominal compartment syndrome. This condition is characterized by increased pressure in two or more anatomical areas, which leads to decreased blood flow and subsequent tissue hypoxia. Intra-abdominal hypertension also increases the risk of developing postoperative peritonitis in patients who have undergone laparotomy.
Conclusion. To predict the course of secondary diffuse purulent peritonitis, reduce the risk of complications and mortality, it is necessary to focus on measuring intra-abdominal pressure as a mandatory manipulation in surgical patients. Despite its general availability and ease of implementation, this technique allows assessing the severity of organ dysfunctions.
Keywords: intra-abdominal hypertension, diffuse purulent peritonitis, intra-abdominal pressure, abdominal compartment syndrome
Conflict of interest: authors declare no conflict of interest.

For citation: Cherdantsev D.V., Ovchinnikova O.V., Trofimovich Yu.G., Noskov I.G., Pervova O.V., Kovalenko A.A. Increased Intra-Abdominal Pressure as One of the Links in the Pathogenesis of Secondary Diffuse Purulent Peritonitis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-970-2913

Повышенное внутрибрюшное давление как одно из звеньев в патогенезе вторичного распространенного гнойного перитонита

Д.В. Черданцев[1], О.В. Овчинникова[1]*, Ю.Г. Трофимович[1], И.Г. Носков[1,2], О.В. Первова[1,2], А.А. Коваленко[1]

[1] *ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Российская Федерация*

[2] *КГБУЗ «Краевая клиническая больница», Красноярск, Российская Федерация*

Цель: представить данные литературы о значении внутрибрюшной гипертензии в патогенезе перитонита.
Основные положения. Вторичный гнойный перитонит — тяжелая и довольно частая форма абдоминальной инфекции с высокой летальностью. Согласно статистическим данным госпитализация пациентов с признаками местного или разлитого перитонита составляет более 15 % среди пациентов с острыми хирургическими заболеваниями. Одним из факторов возникновения осложнений и неблагоприятного прогноза при данном заболевании служит повышенное внутрибрюшное давление. Для измерения данного показателя в медицинской практике применяется катетер Фолея, установленный в мочевой пузырь. Согласно референсным значениям оптимальный уровень интраабдоминального давления не превышает 5 мм рт. ст. Стойкое повышение давления в 12 мм рт. ст. и выше свидетельствует о развитии внутрибрюшной гипертензии. Нарастание уровня внутрибрюшного давления указывает на прогрессирование воспалительного деструктивного процесса в брюшной полости, а также способствует развитию полиорганной недостаточности с последующим летальным исходом при несвоевременном лечении. При показателе, превышающем 20 мм рт. ст., существует ве-

роятность развития абдоминального компартмент-синдрома. Данное состояние характеризуется повышенным давлением в двух и более анатомических отделах, что приводит к снижению кровотока и последующей гипоксии тканей. Также внутрибрюшная гипертензия повышает риск развития послеоперационного перитонита у пациентов, перенесших лапаротомию.

Заключение. Для прогноза течения вторичного распространенного гнойного перитонита, уменьшения риска возникновения осложнений и летальности необходимо акцентировать внимание на измерении внутрибрюшного давления как обязательной манипуляции у хирургических больных. Несмотря на общедоступность и простоту в исполнении, данная методика позволяет произвести оценку тяжести органных дисфункций.

Ключевые слова: интраабдоминальная гипертензия, распространенный гнойный перитонит, внутрибрюшное давление, абдоминальный компартмент-синдром

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Черданцев Д.В., Овчинникова О.В., Трофимович Ю.Г., Носков И.Г., Первова О.В., Коваленко А.А. Повышенное внутрибрюшное давление как одно из звеньев в патогенезе вторичного распространенного гнойного перитонита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-970-2913

Introduction

Recent studies demonstrate high morbidity and, as a result, mortality among critically ill patients with acute abdominal pathology. Intra-abdominal infections, which include peritonitis, rank second among infectious diseases. Mortality among this group of patients ranges from 5 to 50 % [1]. It was found that in 2019, out of 1,300 autopsy reports, there were 80 (6.15 %) cases with a pathological diagnosis of the disease complicated by peritonitis. According to the classification of secondary peritonitis, it is customary to distinguish serous, fibrinous, purulent and other types, depending on the nature of the contents of the abdominal cavity. Based on statistical data, purulent peritonitis accounts for 35.28 % of cases [2]. It is important that when patients with diffuse peritonitis and abdominal sepsis are admitted, increased intra-abdominal pressure is observed in all cases, which is one of the key links in the pathogenesis of this disease.

Intra-abdominal pressure is the pressure inside the abdominal cavity, which normally does not exceed 5 mmHg. However, under some physiological conditions (cough, heavy physical exertion, etc.), it can reach 80 mmHg. Data from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) indicate that adult patients in critical condition already have increased intra-abdominal pressure [3, 4]. If this indicator is 12 mmHg or higher in two consecutive measurements, intra-abdominal hypertension may develop within 46 hours, which increases the risk of mortality by 11 times. In addition, rapid progression of intra-abdominal hypertension leads to the development of abdominal compartment syndrome, which is defined as intra-abdominal pressure exceeding 20 mmHg [4]. This syndrome is characterized by damage to two or more anatomical sections (compartments), which leads to impaired blood flow, against which tissue hypoxia develops. Unlike intra-abdominal hypertension, abdominal compartment syndrome is not classified by the level of intra-abdominal pressure (IAP), since with the development of this syndrome, a further increase in IAP is not significant [5].

The World Society of Abdominal Compartment Syndrome (WSACS) proposed 4 degrees of intra-abdominal hypertension depending on the intra-abdominal pressure indicator (Table) [6].

This classification is proposed to assess the patient's condition for the purpose of further selection of treatment tactics for surgical patients with intra-abdominal hypertension [7].

Despite modern and rapid diagnostics, as well as timely adequate surgical interventions, mortality in this syndrome remains extremely high and amounts to 38–71 % [6]. Moreover, against the background of intra-abdominal hypertension syndrome, abdominal sepsis and multiple organ failure may develop, which also increases the risk of death. The overall mortality among patients with abdominal sepsis varies from 58.06 to 84 %, which is a high figure. At the same time, almost half of the patients (48.39 %) have intra-abdominal hypertension [8].

Pathophysiology of intra-abdominal hypertension

A persistent increase in intra-abdominal pressure leads to disruption of most organ systems: cardiovascular, respiratory, nervous, and urinary. Also, increased IAP leads to disruption of the gastrointestinal tract [6]. Increased intra-abdominal pressure has no specific symptoms; it is characterized by various manifestations (Fig.).

Intra-abdominal hypertension has a significant impact on the cardiovascular system, which occurs due to compression of the abdominal blood vessels, especially the inferior vena cava and aorta. Obstruction of blood flow in the inferior vena cava leads to a decrease in venous return of blood to the heart. To increase venous return, compensatory mechanisms are activated in the form of an increase in heart rate. Thus, when the vessels are compressed, systemic vascular resistance increases, afterload on the heart increases, which causes myocardial overload and

Table. Grades of intra-abdominal hypertension
Таблица. Степени внутрибрюшной гипертензии

Grades / *Степени*	Pressure level, mmHg / *Уровень давления, мм рт. ст.*
Grade 1 / *1-я степень*	12–15
Grade 2 / *2-я степень*	16–20
Grade 3 / *3-я степень*	21–25
Grade 4 / *4-я степень*	>25

the development of heart failure. Acute heart failure contributes to a decrease in renal perfusion and arterial filling, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system and the sympathetic nervous system [9, 10].

In addition to the cardiovascular system, the respiratory system is also negatively affected. Due to the increase in IAP, the diaphragm is displaced upward into the chest cavity. This leads to an increase in intrathoracic pressure, and then to compression of the lungs, impaired breathing, gas exchange, a decrease in the indicators of external respiration function (respiratory volume, functional vital capacity of the lungs), a decrease in lymphatic drainage and, as a result, to an increased risk of pulmonary edema. Also, compression of the lungs and limitation of air flow into the alveoli lead to the development of alveolar atelectasis. All these processes contribute to the development of respiratory failure [2, 11].

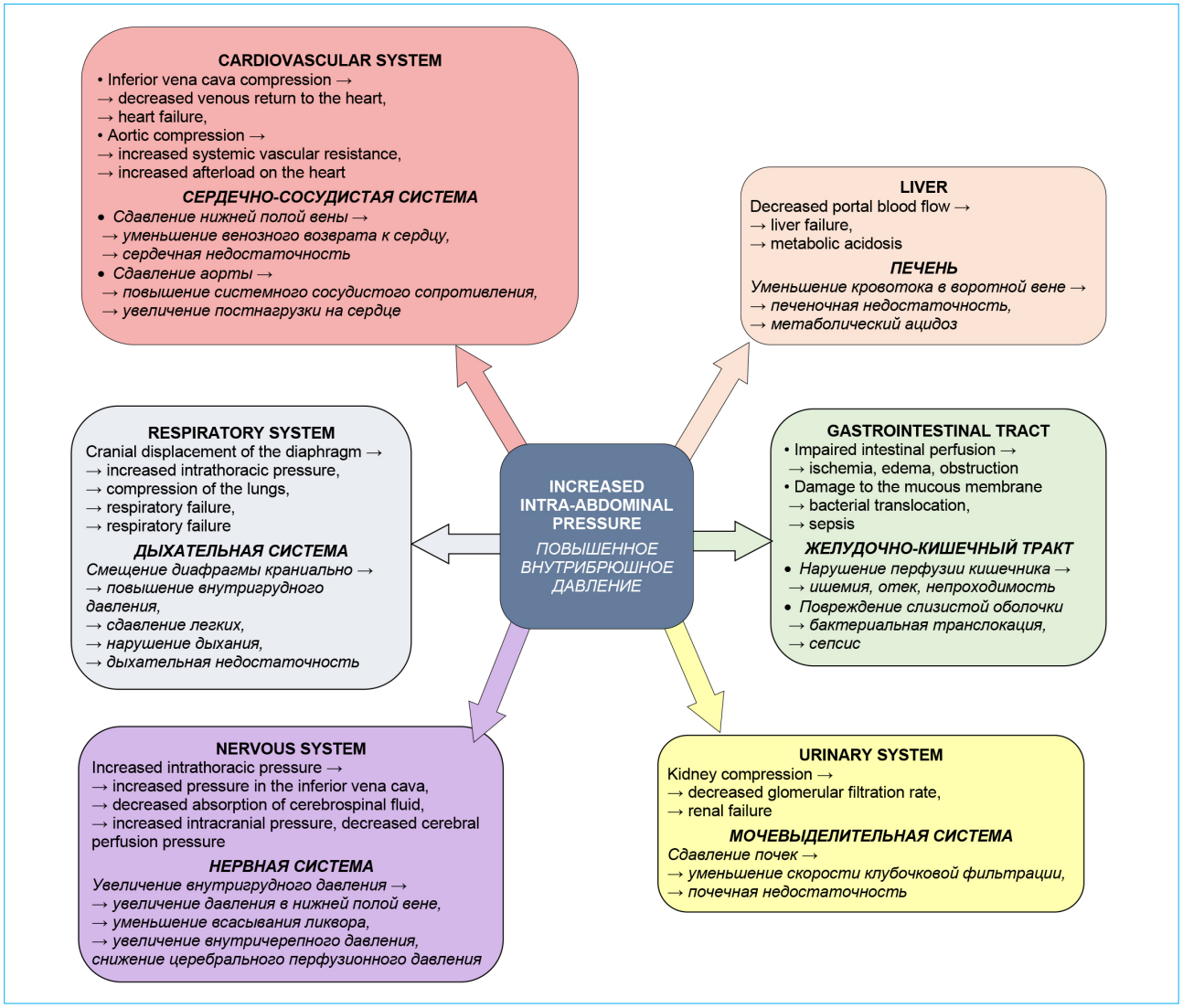


Figure. Pathophysiology of intra-abdominal hypertension

Рисунок. Патофизиология внутрибрюшной гипертензии

One of the earliest signs of intra-abdominal hypertension is oliguria and acute kidney injury. Due to compression of the renal parenchyma, the glomerular filtration rate decreases, and "renal compartment syndrome" appears, which is characterized by a decrease in renal arterial blood flow with increased renal venous pressure and vascular resistance, which leads to ischemia and, ultimately, to renal failure [9, 12, 13]. A study by J. Sun et al. showed that the incidence of acute kidney injury is higher in patients with intra-abdominal hypertension than without it [14]. S. Agrawal et al. established a link between intra-abdominal hypertension in patients with combined kidney diseases and an 11-fold increase in mortality, compared with patients without persistent increased intra-abdominal pressure [15]. Pre-existing chronic kidney disease is a negative prognostic factor in patients with peritonitis [16].

Intra-abdominal hypertension is characterized by a significant decrease in the blood supply to the abdominal organs, impaired intestinal perfusion, causing ischemia, then edema and intestinal obstruction [13]. A sustained increase in pressure of more than 25 mmHg for 60 minutes causes impaired blood flow in the mucous membrane even in successfully resuscitated patients. This leads to the translocation of bacteria through the damaged barrier of the intestinal mucosa, which worsens the patient's condition. The risk of sepsis and septic shock increases [2].

Also, intra-abdominal hypertension leads to an increase in pressure in the inferior vena cava, then in the lumbar venous plexus, which leads to a decrease in the absorption of cerebrospinal fluid, an increase in intracranial pressure and a decrease in cerebral perfusion pressure. There is a connection between intra-abdominal, intrathoracic and intracranial pressure — with an increase in IAP, intrathoracic, pleural and central venous pressure increases, which leads to a decrease in venous outflow from the brain, an increase in intracranial pressure and the development of edema [13].

A constant increase in IAP leads to a decrease in blood flow in the hepatic artery and portal vein, while the liver's ability to regulate blood flow is impaired, liver failure develops, which is manifested by a decrease in the excretion of lactate from plasma, leading to metabolic acidosis. In addition to hemodynamic changes, hepatocyte necrosis develops [2].

Due to the complex effect on various organ systems, the clinical manifestations of intra-abdominal hypertension are varied: abdominal pain and a feeling of heaviness or fullness in the abdomen; an increase in abdominal volume; tension of the anterior abdominal wall; oliguria or anuria; increased central venous pressure; hypo- or hypertension; tachypnea; orthopnea; dyspnea; hypercapnia; organ failure, etc. Without direct measurement of IAP, all this complicates diagnosis [2].

According to clinical examination, it is often difficult to diagnose intra-abdominal hypertension and determine its degree. Therefore, it is preferable to use the "gold standard" — measurement of IAP using a Foley catheter installed in the bladder. This method is performed through the bladder with the introduction of 25 mL of sterile saline. The units of measurement are millimetres of mercury (mmHg), the parameter is determined at the end of exhalation in the supine position. It is necessary to ensure the absence of abdominal muscle contractions, having previously zeroed the sensor at the level of the midaxillary line, which is the zero-reading level, according to WSACS standards [17].

Also, based on the WSACS recommendations, in critically ill patients with risk factors for intra-abdominal hypertension or abdominal compartment syndrome, IAP should be measured every 4–6 hours. Continuous monitoring of parameters is possible but is currently not standard practice [18].

Intra-abdominal hypertension and secondary diffuse purulent peritonitis

Some studies have established a relationship between an increase in IAP and the progression of the inflammatory process in the abdominal cavity, retroperitoneal space, and the development of signs of multiple organ failure. This relationship was confirmed by an analysis of the results of monitoring intra-abdominal and abdominal perfusion pressure in patients in the postoperative period by measuring with a Foley catheter. Additionally, clinical and laboratory indicators of peritonitis, intestinal paresis, and purulent-septic complications were determined [8, 19].

In the study by V.F. Zubritsky et al., a 100 % relationship was established between the presence of intra-abdominal hypertension in patients with diffuse peritonitis and abdominal sepsis. The authors determined a statistically significant direct positive correlation between the level of IAP and the prevalence of the inflammatory process in the abdominal cavity and retroperitoneal space ($p < 0.05$). In the first day after laparotomy, a reliable decrease in IAP and normalization of a number of indicators were noted: a decrease in pulmonary hypertension, diastolic load, as well as an increase in stroke volume and arterial pressure [8].

Increased IAP correlated with worsening of the integrated assessment of the severity of the condition according to the APACHE II and SOFA scales in 291 patients in the postoperative period. Such patients required urgent surgical intervention [19].

V.M. Timerbulatov et al. in a retrospective study assessed the effectiveness of treatment depending on the IAP indicators. The first stage was a retrospective analysis of the medical records of 201 patients. Based on this, the main group was formed, where the consideration of IAP indicators and the concentration of blood lactate were the main criteria for choosing a treatment method. The second stage was a retrospective analysis of the medical records

of 196 patients, who formed a comparison group. These patients were treated with traditional methods, without monitoring IAP. In the course of this study, it was found that monitoring the indicators allowed for timely surgical decompression of the abdominal cavity, and this ensured a decrease in mortality among patients [20].

In a prospective observational study, P.N. Kumar et al. found that among 40 patients with perforated peritonitis, 65 % had elevated IAP of 13.73 ± 4.30 mmHg upon admission, which corresponds to Grade 1 intra-abdominal hypertension. A directly proportional relationship was also noted between the increase in IAP and the deterioration of the SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) score, which was developed to predict the outcome in diffuse purulent peritonitis [15, 21]. The use of the assessment scale is based on the analysis of the state of several organ systems. The level of blood oxygenation characterizes the state of the respiratory system, the number of platelets characterizes the blood coagulation system, the value of arterial pressure — the state of the cardiovascular system, the level of creatinine or diuresis — the state of the urinary system. A tendency of the sum of points towards the maximum value indicates a high probability of a fatal outcome [22].

A high frequency of intra-abdominal hypertension in peritonitis was identified by S.R. Jampani et al. In addition, its relationship with the progression of organ failure was noted, so the authors concluded that early detection of intra-abdominal hypertension and timely intervention are necessary to reduce morbidity and mortality rates [23].

R. Kidwai et al. observed an increase in the degree of intra-abdominal hypertension in most patients 6 hours after surgery for intestinal obstruction and gastrointestinal perforation, and a decrease in subsequent measurements after 12 and 24 hours. Patients with intra-abdominal hypertension had severe organ dysfunction, with the cardiovascular (40.7 %) and renal systems (39.3 %) suffering the most [24].

The development of increased IAP in the early postoperative period may increase the risk of postoperative peritonitis. As shown in the study by A. Basu et al., serial measurements of IAP in patients with secondary peritonitis revealed intra-abdominal hypertension in 41 % of cases in the postoperative period. Postoperative peritonitis developed in 20.5 % of patients and IAP was significantly increased ($p = 0.002$) during the immediate postoperative period. Thus, monitoring the dynamics of IAP changes in the postoperative period may help to make a timely decision on the need for early relaparotomy [25].

Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome are serious complications of peritonitis, and, in this regard, B.Sh. Gogia et al. propose to include IAP measurement in the mandatory list of monitored parameters in surgical patients, primarily to reduce mortality, since in the absence of early diagnosis of abdominal compartment syndrome, which is based on IAP monitoring, mortality reaches 100 % [7].

Due to its systemic effects, intra-abdominal hypertension worsens the course of many diseases, including peritonitis. Sh.N. Kadirov, studying the dynamics of intra-abdominal pressure in acute small intestinal obstruction complicated by peritonitis, predicted the development of postoperative complications and the outcome of the disease. The study revealed that one of the signs of this obstruction was persistently increased IAP at the time of admission. Further, the author noted the relationship between intra-abdominal hypertension and the development of complications that required relaparotomy. When analyzing the dynamics of the indicators, two features were revealed — IAP decreases to normal on the second day of the postoperative period in the uncomplicated course of the disease and, conversely, increases with the development of complications [26].

In patients with secondary diffuse purulent peritonitis and abdominal compartment syndrome, a decrease in IAP promotes regression of disorders, but is accompanied by such a complication as ischemic reperfusion syndrome, in which the restoration of microcirculation in the intestinal wall promotes translocation of infection into the general bloodstream, which in turn leads to the development of generalized abdominal infection. Despite the reduction in manifestations of systemic disorders with normalization of IAP, a sudden decrease leads to the appearance of signs of multiple organ dysfunction and septic shock. Thus, monitoring the level of this indicator is necessary for timely and correctly selected treatment [27].

Conclusion

Intra-abdominal hypertension worsens the prognosis of secondary purulent peritonitis due to developing complications and increases the risk of mortality if assistance is not provided in a timely manner. As a result, the course of the disease is complicated by the development of multiple organ failure, primarily the cardiovascular, respiratory and urinary systems, gastrointestinal tract, and central nervous system. Thus, to predict the course of secondary diffuse purulent peritonitis, it is necessary to measure intra-abdominal pressure. Monitoring intra-abdominal pressure indicators allows for timely surgical decompression of the abdominal cavity, which reduces the time before the start of surgery, the time to eliminate organ dysfunction and improves the patient's recovery in the postoperative period. Monitoring the dynamics of intra-abdominal hypertension helps to decide on the need for repeated laparotomy to prevent complications. That is why in modern surgical practice in this category of patients it is important to consider measuring intra-abdominal pressure as a mandatory manipulation [28].

References / Литература

1. *Napolitano L.M.* Intra-abdominal infections. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(1):10–27. DOI: 10.1055/s-0041-1741053
2. *Попова Н.М., Кирьянов Н.А., Гончарук Б.Л., Старовойтов С.О.* Клинико-морфологическая характеристика заболеваний, осложненных перитонитом. *Modern Science*. 2020;12(2):204–6. [*Popova N.M., Kiryanov N.A., Goncharuk B.L., Starovoitov S.O.* Clinical and morphological characterist ics of diseases complicated by peritonitis. *Modern Science*. 2020;12(2);204–6. (In Russ.)].
3. *Łagosz P., Sokolski M., Biegus J., Tycinska A., Zymlinski R.* Elevated intra-abdominal pressure: A review of current knowledge. *World J Clin Cases*. 2022;6(10):3005–13. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i10.3005
4. *Pereira B.M.* Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(6):688–96. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000665
5. *Montalvo-Jave E.E., Espejel-Deloiza M., Chernitzky-Camaño J., Peña-Pérez C.A., Rivero-Sigarroa E., Ortega-León L.H.* Abdominal compartment syndrome: Current concepts and management. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2020;85(4):443–51. DOI: 10.1016/j.rgmx.2020.03.003
6. *Bodnar Z.* Polycompartment syndrome – intra-abdominal pressure measurement. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019;51(4):316–22. DOI: 10.5114/ait.2019.87474
7. *Гогия Б.Ш., Аляутдинов Р.Р., Сизов В.А., Раевская М.Б., Мальцева Л.Г.* Абдоминальный компартмент синдром и интраабдоминальная гипертензия. *Высокотехнологическая медицина.* 2018;5(4):4–13. [*Gogia B.Sh., Alyautdinov R.R., Sizov V.A., Raevskaya M.B., Maltseva L.G.* Abdominal compartment syndrome and intraabdominal hypertension. *Hi-Technology Medicine*. 2018;5(4):4–13. (In Russ.)].
8. *Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В., Айрапетян А.Т., Голубев И.В., Розберг Е.П., Коренев Д.Н.* Диагностика и лечение внутрибрюшной гипертензии и абдоминальный сепсис. *Вестник Медицинского института непрерывного образования.* 2022;2:14–7. [*Zubritsky V.F., Zabelin M.V., Hayrapetyan A.T., Golubev I.V., Rozberg E.P., Korenev D.N.* Diagnostics and treatment of intra-abdominal hypertension for patients suffering from abdominal sepsis. *Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education*. 2022;2:14–7. (In Russ.)]. DOI: 10.46393/27821714_2022_2_14
9. *Kumar U., Wettersten N., Garimella P.S.* Cardiorenal syndrome: Pathophysiology. *Cardiol Clin*. 2019;37(3):251–65. DOI: 10.1016/j.ccl.2019.04.001
10. *Баймагамбетова А., Муканова У.А., Рысбеков М.М., Аннаоразов Ы.А.* Разработка методики лечения у больных с разлитыми гнойными перитонитами и абсцессами брюшной полости. *Вестник КазНМУ*. 2020;2:326–9. [*Baymagambetova A., Mukanova U.A., Rysbekov M.M., Annaorazov Y.A.* Development of treatment methods in patients with diffuse purulent peritonitis and abdominal abscesses. *Vestnik KazNMU*. 2020;2:326–9. (In Russ.)].
11. *Tonetti T., Cavalli I., Ranieri V.M., Mascia L.* Respiratory consequences of intra-abdominal hypertension. *Minerva Anestesiol*. 2020;86(8):877–83. DOI: 10.23736/S0375-9393.20.14325-6
12. *Husain-Syed F., Gröne H.J., Assmus B., Bauer P., Gall H., Seeger W., et al.* Congestive nephropathy: A neglected entity? Proposal for diagnostic criteria and future perspectives. *ESC Heart Fail*. 2021;8(1):183–203. DOI: 10.1002/ehf2.13118
13. *Sosa G., Gandham N., Landeras V., Calimag A.P., Lerma E.* Abdominal compartment syndrome. *Dis Mon*. 2018;65(1):5–19. DOI: 10.1016/j.disamonth.2018.04.003
14. *Sun J., Sun H., Sun Z., Yang X., Zhou S., Wei J.* Intra-abdominal hypertension and increased acute kidney injury risk: A systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021;49(5):3000605211016627. DOI: 10.1177/03000605211016627
15. *Agrawal S., Chaudhary T., Sahu S.K.* Correlation of intra-abdominal pressure with the outcome of perforation peritonitis. *International Surgery Journal*. 2017;4(5):1584–7. DOI: 10.18203/2349-2902.isj20171601
16. *Špička P., Chudáček J., Řezáč T., Starý L., Horáček R., Klos D.* Prognostic significance of simple scoring systems in the prediction of diffuse peritonitis morbidity and mortality. *Life (Basel)*. 2022;12(4):487. DOI: 10.3390/life12040487
17. *De Laet I.E., Malbrain M.L.N.G., De Waele J.J.* A clinician's guide to management of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients. *Crit Care*. 2020;24(1):97. DOI: 10.1186/s13054-020-2782-1
18. *Smit M., van Meurs M., Zijlstra J.G.* Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in critically ill patients: A narrative review of past, present, and future steps. *Scand J Surg*. 2022;111(1):14574969211030128. DOI: 10.1177/14574969211030128
19. *Мугазов М.М., Матюшко Д.Н., Исмаилов Э.А.* Клинико-лабораторные показатели при экстренной абдоминальной патологии в зависимости от степени интраабдоминальной гипертензии. *Медицинский журнал Астана*. 2019;2(100):285–90. [*Mugazov M.M., Matyushko D.N., Ismailov E.A.* Clinical and laboratory indicators in emergency abdominal pathology depending on the degree of intraabdominal hypertension. *Astana Medical Journal*. 2019;2(100):285–90. (In Russ.)].
20. *Тимербулатов В.М., Тимербулатов Ш.В., Фаязов Р.Р., Тимербулатов М.В., Гайнуллина Э.Н., Смыр Р.А.* Диагностика и выбор метода лечения интраабдоминальной гипертензии и абдоминального компартмент-синдрома. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019;74(3):210–5. [*Timerbulatov V.M., Timerbulatov Sh.V., Fayazov R.R., Timerbulatov M.V., Gaynullina E.N., Smir R.A.* Diagnosis and choice of a method of treatment of intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2019;74(3):210–5. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn1080
21. *Kumar P.N., Bains L., Lal P., Mishra A., Yasir Beg M., Maranna H.* Role of intra-abdominal pressure in the outcomes of perforation peritonitis: A prospective observational study. *Turk J Surg*. 2021;37(3):253–9. DOI: 10.47717/turkjsurg.2021.4945
22. *Лещишин Я.М., Баранов А.И., Потехин К.В., Ярощук С.А., Валуйских Ю.В.* Применение интегральных оценочных шкал у пациентов с распространенным гнойным перитонитом. *Медицина в Кузбассе*. 2020;19(2):20–7. [*Leshchishin Ya.M., Baranov A.I., Potekhin K.V., Yaroshchuk S.A., Valuiskikh Y.V.* Application of integral evaluation scales in patients with widespread purulent peritonitis. *Medicine in Kuzbass*. 2020;19(2):20–7. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2687-0053-2020-10013
23. *Jampani S.R., Vattikonda S., Jampani S., Vasireddi V.* Intra-abdominal pressure monitoring and outcome in patients with peritonitis. *Journal of Evidence Based Medicine and Healthcare*. 2016;3(42):2064–7. DOI: 10.18410/jebmh/2016/460
24. *Kidwai R., Baral R.K., Sharma A.* Analysis of intra-abdominal pressure in obstructive and perforative lesions of gastro-intestinal tract. *Journal of Nepalgunj Medical College*. 2018;16(2):31–4. DOI: 10.3126/jngmc.v16i2.24871
25. *Basu A., Pai D.R.* Early elevation of intra-abdominal pressure after laparotomy for secondary peritonitis: A predictor of relaparotomy? *World J Surg*. 2008;32(8):1851–6. DOI: 10.1007/s00268-008-9605-x
26. *Кадиров Ш.Н.* Внутрибрюшное давление при острой тонкокишечной непроходимости осложненным перитонитом. *Инновационные подходы в современной науке: сборник статей по материалам XLI Международной научно-практической конференции «Инновационные подходы в современной науке».* 2019;5(41):7–10. [*Kad-*

irov Sh.N. Intra-abdominal pressure in acute small bowel obstruction complicated by peritonitis. *Innovatsionnye podkhody v sovremennoy nauke: sbornik statey po materialam XLI Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii "Innovatsionnye podkhody v sovremennoy nauke"*. 2019;5(41):7–10. (In Russ.)].
27. *Коровин А.Я., Базлов С.Б., Андреева М.Б., Нарсия В.В., Трифанов Н.А.* Проявления абдоминального сепсиса у больных с распространенным перитонитом. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2017;6:78–83. [*Korovin A.Ya., Bazlov S.B., Andreeva M.B., Narsiya V.V., Trifanov N.A.* Manifiststions of abdominal sepsis in patients with diffuse peritonitis. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2017;6:78–83. (In Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2017-24-6-78-83
28. *Остаев А.О., Бархударов А.А., Климов А.Е.* Эпидемиологическая характеристика и факторы риска развития перитонита в современном мире. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и Технические Науки.* 2023;11:168–72. [*Ostaev A.O., Barkhudarov A.A., Klimov A.E.* Epidemiological characteristics and risk factors of the development of peritonitis in the modern world. *Modern science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences.* 2023;11:168–72. (In Russ.)]. DOI: 10.37882/2223-2966.2023.11.22

Information about the authors

Dmitriy V. Cherdantsev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Vice-Rector for Medical Work and Development of Regional Healthcare, Head of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky.
Contact information: gs7@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4743-4565

Olga V. Ovchinnikova* — Student, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky.
Contact information: olya-ovchinnikova-2000@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-1595-9723

Yury G. Trofimovich — Teaching Assistant at the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky.
Contact information: tyurg@yandex.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9956-9771

Igor G. Noskov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; Surgeon, Krasnoyarsk District Clinical Hospital.
Contact information: igornoskov@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1221-030X

Olga V. Pervova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; Surgeon, Krasnoyarsk District Clinical Hospital.
Contact information: Olga-Pervova@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2797-1611

Сведения об авторах

Черданцев Дмитрий Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, проректор по лечебной работе и развитию регионального здравоохранения, заведующий кафедрой госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gs7@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4743-4565

Овчинникова Ольга Владимировна* — студентка, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: olya-ovchinnikova-2000@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-1595-9723

Трофимович Юрий Геннадьевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: tyurg@yandex.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9956-9771

Носков Игорь Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург, КГБУЗ «Краевая клиническая больница».
Контактная информация: igornoskov@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1221-030X

Первова Ольга Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-хирург, КГБУЗ «Краевая клиническая больница».
Контактная информация: Olga-Pervova@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2797-1611

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Albert A. Kovalenko — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery named after Professor A.M. Dykhno with the course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky.
Contact information: albertkov@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5733-6371

Коваленко Альберт Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии им. профессора А.М. Дыхно с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: albertkov@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5733-6371

Submitted: 09.02.2024 Accepted: 04.04.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 09.02.2024 Принята: 04.04.2024 Опубликована: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63
УДК 616.33-006.6-036.3

CC BY NC ND

Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: от прогениторной клетки и микросателлитной нестабильности к клинической интерпретации риска рака желудка

А.В. Кононов, В.А. Рубцов, М.Н. Парыгина*, А.Г. Шиманская, С.И. Мозговой, Е.Г. Поморгайло, М.В. Маркелова, Ю.А. Федотова

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

Цель: оценка возможности использования статуса белков системы mismatch repair (MMR), микросателлитной нестабильности при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка в дифференциальной диагностике дисплазии, определении риска развития рака желудка.

Материал и методы. В исследование включены биоптаты слизистой оболочки желудка 75 пациентов, у 25 из которых диагностирована дисплазия слизистой оболочки желудка высокой степени, у 25 — дисплазия низкой степени, у 25 — неопределенная дисплазия. Гастробиоптаты исследовали гистологическим, иммуногистохимическим методами с использованием мышиных моноклональных антител (Diagnostic BioSystems, США) к белкам системы MMR: MLH-1 (клон G168-15, разведение 1:50), MSH2 (клон DBM15.82, разведение 1:100), MSH6 (клон 44, разведение 1:50), PMS2 (клон A16-4, готовые к применению). MSI исследовали методом мультиплексной ПЦР с получением ДНК-фрагментов микросателлитов (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) из парафиновых срезов и их анализа методом капиллярного электрофореза. Полученные данные обработаны с применением пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США), представлены с использованием методов описательной, аналитической статистики. Для визуализации библиометрического анализа использовали VOSviewer (1.6.20).

Результаты. При иммуногистохимической оценке экспрессии белков системы mismatch repair в биоптатах слизистой оболочки желудка MMR-дефицитные случаи обнаружены при дисплазии низкой (2,8 %) и высокой (2,8 %) степени. Во всех случаях неопределенной дисплазии сохранялся профицит системы MMR. При оценке методом ПЦР обнаружено три MSI-позитивных случая (6,5 %), из которых два соответствовали дисплазии низкой степени, один — высокой степени. Все выявленные случаи также расценены иммуногистохимически как MSI-позитивные.

Выводы. Определение статуса микросателлитной нестабильности может быть использовано как вспомогательное исследование в рамках панели биомаркеров, направленной на поддержку принятия решения врачом-патологоанатомом в альтернативе «неопределенная дисплазия эпителия» или «определенно дисплазия — облигатный предрак».

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, хронический гастрит, предраковые изменения, кишечная метаплазия, атрофия, рак желудка, канцерпревенция

Конфликт интересов: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда «Микросателлитная нестабильность в слизистой оболочке желудка при ранних и выраженных предраковых изменениях как молекулярно-генетическая основа персонифицированной оценки риска развития рака желудка», № 23-25-10036 от 20.04.2023, соглашение с Министерством промышленности и научно-технического развития Омской области № 33-с от 19.06.2023.

Для цитирования: Кононов А.В., Рубцов В.А., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Маркелова М.В., Федотова Ю.А. Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: от прогениторной клетки и микросателлитной нестабильности к клинической интерпретации риска рака желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):50–63. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63

Gastric Precancerous Lesions: From Progenitor Cell and Microsatellite Instability to Clinical Interpretation of Gastric Cancer Risk

Alexei V. Kononov, Vyacheslav A. Rubtsov, Maria N. Parygina*, Anna G. Shimanskaya, Sergei I. Mozgovoi, Elena G. Pomorgailo, Marina V. Markelova, Yulia A. Fedotova
Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim: to evaluate the possibility of the MMR-system status, microsatellite instability (MSI) usage in the differential diagnosis of gastric mucosa dysplasia, determination of the gastric adenocarcinoma development risk.
Material and methods. The study included gastric mucosa specimens of 75 patients: 25 with high-grade dysplasia, 25 with low-grade dysplasia, 25 were indefinite for dysplasia. Gastrobiopsy specimens were examined histologically, immunohistochemically using mouse monoclonal antibodies (Diagnostic BioSystems, USA) to the MMR system proteins: MLH-1 (clone G168-15, dilution 1:50), MSH2 (clone DBM15.82, dilution 1:100), MSH6 (clone 44, dilution 1:50), PMS2 (clone A16-4, ready to use). MSI was studied with multiplex PCR evaluation of DNA microsatellites (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) from paraffin sections, their analysis with capillary electrophoresis. The obtained data were processed with the Statistica 10.0 (StatSoft, USA), presented using descriptive, analytical statistics. VOSviewer (1.6.20) was used to visualize the bibliometric analysis.
Results. MMR-deficient cases were found in low (2.8 %) and high-grade (2.8 %) dysplasia with the immunohistochemical evaluation of MMR-system proteins in gastric mucosa specimens. In all indefinite for dysplasia cases MMR-system proteins remained unaffected. Three MSI-positive cases (6.5 %) were detected by PCR with two low-grade dysplasia, one high-grade dysplasia cases. All identified cases were also immunohistochemically MSI-positive.
Conclusion. Determination of MSI can be used as an auxiliary study within a panel of biomarkers aimed to support the decision-making of a pathologist in the alternative of “indefinite for dysplasia” or “definite dysplasia — obligate precancer”.

Keywords: microsatellite instability, chronic gastritis, precancerous lesions, intestinal metaplasia, atrophy, gastric cancer, cancer prediction
Conflict of interest: the study was carried out with the financial support of a grant from the Russian Science Foundation “Microsatellite instability in the gastric mucosa during early and pronounced precancerous changes as a molecular genetic basis for personalized assessment of the risk of developing stomach cancer”, registration No. 23–25–10036; the agreement with the Ministry of Industry and Scientific and Technical Development of the Omsk Region No. 33-s dated 19.06.2023.

For citation: Kononov A.V., Rubtsov V.A., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G., Markelova M.V., Fedotova Yu.A. Gastric Precancerous Lesions: From Progenitor Cell and Microsatellite Instability to Clinical Interpretation of Gastric Cancer Risk. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):50–63. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63

Распространено мнение, что в последние 20 лет в отношении рака желудка достигнуты столь значительные успехи, что он отступил. Однако, несмотря на пристальное внимание к этой нозологической единице, рак желудка продолжает занимать шестое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России и входит в десятку наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире [1]. Уровень смертности от рака этой локализации остается драматически высоким: порядка 43 % пациентов погибает в течение года от момента установления диагноза и лишь 30 % преодолевает пятилетний барьер выживания [1–3]. Причиной является высокий уровень несвоевременной диагностики: по данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2021 г. среднероссийский показатель выявления опухоли на III–IV стадиях составил 60,7 % случаев [1, 2].

Микросателлитная нестабильность (MSI) является следствием абсолютного дефицита или дефекта функции генов системы восстановления несоответствий ДНК (mismatch repair, MMR): *MSH2, MSH3, MSH5, MSH6, MLH1, PMS1 (MLH2), MLH3* и/или *PMS2 (MLH4)* [4]. Роль MSI впервые была выделена при изучении молекулярного патогенеза наследственного неполипозного рака толстой кишки [5]. Работа системы MMR заключается в том, чтобы обеспечивать устранение ошибок в структуре ДНК, появившихся в ходе репликации в тандемных стереотипных повторах групп нуклеотидов — микросателлитах и сводящихся к формированию избыточных цепочек неспаренных нуклеотидов [4, 6]. Белки системы MMR, кодируемые одноименными генами, объединяются в димерные комплексы, распознающие зоны дефектов и удаляющие их, тем самым обеспечивая восстановление ДНК ее дочерней цепочкой.

Обнаружение MSI в некоторых случаях рака желудка неудивительно. В отдельных работах была проведена ассоциация инфекции *Helicobacter pylori (H. pylori)* с аберрантным метилированием ДНК генов белков системы MMR, что, вероятно, связано со способностью бактерий к аберрантному метилированию ДНК клеток хозяина [7]. Дефекты системы MMR неминуемо приводят к накоплению генетических аберраций, в том числе в кодирующих регионах генома, а следовательно, ведут к появлению мутаций онкогенов, генов-онкосупрессоров

и генов, ответственных за клеточный цикл и реализацию апоптоза. Более того, иногда MSI становится вторичным событием канцерогенеза. Так, например, мутантный белок p53 — продукт одноименного гена, «стража генома» — способен воздействовать на систему MMR и провоцировать нарушение ее работы. В пользу этой теории свидетельствует обнаружение корреляций между некоторыми полиморфизмами гена p53 и статусом MSI [8–10].

Есть предположение, что MSI может быть обнаружена не только при раке, но и при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка (СОЖ). Из этого наблюдения естественно возникает мысль: не может ли она быть причиной опухолевой трансформации очагов неполной кишечной метаплазии, действительно, по эпидемиологическим исследованиям часто ассоциированной с аденокарциномой?

Цель исследования: оценка возможности использования статуса белков системы MMR (микросателлитной нестабильности) при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка в дифференциальной диагностике дисплазии и определении риска развития рака желудка.

Материал и методы

В исследование включили биоптаты СОЖ 75 пациентов (41 женщина, 34 мужчины), у 25 из которых была диагностирована дисплазия СОЖ высокой степени, у 25 — дисплазия низкой степени, у 25 — неопределенная дисплазия. Критериями исключения являлись недостаточный объем диагностически значимого материала в парафиновом блоке, выраженные артифициальные изменения и фрагментация фрагментов СОЖ. Возраст пациентов на момент забора биоптатов составлял от 28 до 87 лет (медиана — 66 лет). Локализация зоны забора биопсийного материала в 56 случаях соответствовала антральному отделу, в 19 случаях — телу желудка.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 04 от 24.03.2023).

Диагностика дисплазии низкой, высокой степени, неопределенной дисплазии проводилась в соответствии с гистологическими критериями дифференциальной диагностики, указанными в таблице.

При дисплазии высокой степени 23 случая соответствовали аденоме кишечного типа, 1 случай оценен как аденома фовеолярного типа, 1 — как аденома пилорических желез.

Из образцов с дисплазией низкой степени 16 соответствовали аденоме кишечного типа, 4 случая оценены как аденома фовеолярного типа, 4 — как аденома пилорических желез, 1 случай соответствовал зубчатому фенотипу.

Дисплазия была квалифицирована как неопределенная при отсутствии гистологических признаков, необходимых для надежного отличия диспластических фенотипов от реактивных или регенеративных изменений в СОЖ, в биоптатах небольшого размера и/или при высокой степени воспаления. В 13 образцах, соответствующих неопределенной дисплазии, была обнаружена кишечная метаплазия: полная (тип I) — в 9 случаях, неполная (тип II, III) — в 4 случаях. В 5 образцах было отмечено наличие гиперпролиферативной кишечной метаплазии. *H. pylori*-колонизация была обнаружена в 7 из 25 случаев. В 5 случаях воспаление было оценено как слабое, в 14 — как умеренное, в 6 — обнаружена выраженная воспалительная инфильтрация СОЖ. Активность воспаления отсутствовала в 8 случаях, слабая активность была отмечена в 12 случаях, умеренная — в 4, выраженная — в 1 случае.

Гистологическую проводку материала, заливку в парафин, приготовление парафиновых срезов и окраску гематоксилином и эозином проводили по общепринятой методике. Выраженность воспаления и атрофии в биоптатах СОЖ оценивали при помощи визуально-аналоговых шкал российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита «OLGA-system» [12]. Гистохимическое типирование кишечной метаплазии проводили за счет комбинированной гистохимической методики окраски щеточной каемки, гистохимического типирования муцинов (альциановый синий, реактив Шиффа/ШИК-реакция, диамин железа) [13].

Иммуногистохимические реакции проводили на парафиновых срезах с использованием мышиных моноклональных антител (Diagnostic BioSystems, США) к белкам системы MMR: MLH-1 (клон G168-15, разведение 1:50), MSH2 (клон DBM15.82, разведение 1:100), MSH6 (клон 44, разведение 1:50), PMS2 (клон A16-4, готовые к применению). Использовали систему детекции PolyVue Plus HRP/DAB (Diagnostic BioSystems, США). Депарафинирование и регидратацию, высокотемпературную демаскировку антигенов с использованием EDTA буфера (pH 8,0), инкубацию с антителами проводили в соответствии с протоколом производителя. Лимфоциты воспалительного инфильтрата, а также клетки стромы использовали в качестве внутреннего положительного контроля.

При анализе результатов иммуногистохимического исследования как случай с сохранной системой MMR (MMR-профицитный, pMMR) расценивали образцы с наличием ядерной экспрессии всех четырех белков MMR (MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6) в эпителиоцитах, лимфоцитах воспалительного инфильтрата СОЖ. При отсутствии иммуногистохимической экспрессии одного или более белков MMR в ядрах эпителиоцитов и наличии окрашивания в лимфоцитах воспалительного инфильтрата, стромальных клетках слизистой оболочки случай рассматривался как имеющий нарушение системы MMR (MMR-дефицитный, dMMR). Интенсивность окрашивания ядер клеток не учитывали.

Диагностику MSI проводили методом мультиплексной ПЦР в лаборатории ПЦР АО «Вектор-Бест»

Таблица. Гистопатология дифференциальной диагностики неоплазии/дисплазии цилиндрического эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта [11]

Table. Histopathology of differential diagnosis of neoplasia/dysplasia of the columnar epithelium of the digestive tract mucosa [11]

Признак ***Feature***	**Категория неоплазии / Neoplasia category**			
	Неопределенная неоплазия Indefinite neoplasia		**Неоплазия низкой степени** ***Low grade neoplasia***	**Неоплазия высокой степени** ***High grade neoplasia***
	Атипическая фовеолярная гиперплазия ***Atypical foveal hyperplasia***	**Гиперпролиферативная кишечная метаплазия/атрофия** ***Hyperpro liferative intestinal metaplasia/atrophy***		
1. Гистоархитектоника *Histoarchitecture*	Ямки увеличены, расширены, складывается впечатление об увеличении их числа; железы не изменены *Pits enlarged, widened, impression of an increase in their number; glands are not changed*	Очаговое или тотальное замещение кишечным эпителием *Focal or total replacement by intestinal epithelium*	Железы округлой формы, встречаются овальные, неправильных очертаний, группируются в отчетливые фокусы, отличающиеся от окружающей слизистой оболочки *The glands are round in shape, sometimes oval, irregular in shape, grouped into distinct foci that differ from the surrounding mucosa*	Плотное расположение желез «спина к спине», ложные и истинные сосочки, встречаются лишь единичные неизмененные железы *Dense arrangement of glands "back to back", false and true papillae, only a few unchanged glands are found*
2. Локализация атипичных клеток *Localization of atypical cells*	Фовеолярная зона *Foveal zone*	Только глубокие отделы желез *Only the deep parts of the glands*	Фовеолярная зона, поверхностные и глубокие отделы желез *Foveal zone, superficial and deep glands*	Фовеолярная зона, поверхностные и глубокие отделы желез *Foveal zone, superficial and deep glands*
3. Зона расположения дифференцированных клеток *Zone of location of differentiated cells*	Внизу желез и на верхушке валиков *Below the glands and at the top of the ridges*	Только на верхушке валиков *Only at the top of the rollers*	Может быть представлена в поверхностных отделах слизистой оболочки *May be present in the superficial parts of the mucous membrane*	Обычно отсутствует *Usually absent*
4. Форма и размеры клеток *Shape and size of cells*	Любая *Any type*	Удлиненная *Elongated*	Удлиненная *Elongated*	Полиморфная *Polymorphic*
5. Секреция слизи *Mucus secretion*	Сохранена *Retained*	Сохранена *Retained*	Снижена, но присутствует *Reduced but present*	Обычно отсутствует *Usually absent*
6. Размеры ядра *Size of the nucleus*	Умеренно увеличены, встречаются крупные *Moderately enlarged, large ones occur*	Умеренно увеличены, встречаются крупные *Moderately enlarged, large ones occur*	Умеренно увеличены, встречаются крупные *Moderately enlarged, large ones occur*	Выраженное увеличение *Marked increase*

Окончания таблицы. Гистопатология дифференциальной диагностики неоплазии/дисплазии цилиндрического эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта [11]

End of table. Histopathology of differential diagnosis of neoplasia/dysplasia of the columnar epithelium of the digestive tract mucosa [11]

7. Форма ядра *Shape of the nucleus*	Округлая *Round*	Округлая *Round*	Округлая или вытянутая *Round or elongated*	Полиморфная *Polymorphic*
8. Митозы Mitoses	Нет Absent	Встречаются Occur	Встречаются Occur	Встречаются часто *Occur frequently*
9. Ядрышки *Nucleoli*	Встречаются редко, неотчетливые *Rarely encountered, indistinct*	Встречаются редко, неотчетливые *Rarely encountered, indistinct*	Встречаются редко, отчетливые, не более двух *Rarely encountered, distinct, no more than two*	Встречаются часто, бывает более двух *Occurs frequently, more than two can be encountered*
10. Полярность ядра *Nucleus polarity*	Присутствует: базальная *Present: basal*	Присутствует: базальная *Present: basal*	Как правило, присутствует: базальная *Typically present: basal*	Утрата полярности: средняя и/или апикальная часть клетки (псевдостратификация) *Loss of polarity: middle and/or apical part of the cell (pseudostratification)*
11. Ядерная мембрана *Nuclear membrane*	Регулярного строения *Regular structure*	Регулярного строения *Regular structure*	Обычно регулярного строения *Usually of regular structure*	Часто нерегулярного строения, есть зоны утолщения *Often irregular in structure, there are areas of thickening*
12. Гиперхромия ядра *Nuclear hyperchromia*	Выраженная *Expressed*	Умеренная *Moderate*	Умеренная *Moderate*	Выраженная или гипохромия *Severe or hypochromia*

(г. Новосибирск). Выделение ДНК проводили с использованием автоматизированного комплекса RbMag (протокол BRAF-600). После мультиплексной амплификации с получением ДНК-фрагментов микросателлитов (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) смесь ампликонов анализировали методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 с полимером POP-7 и 50-сантиметровыми капиллярами.

Визуализация полученных данных осуществлялась с использованием программы GeneMapper, микросателлитные маркеры визуализировали в синем (NR-24, BAT-26) и желтом (NR-27, NR-21, BAT-25) каналах детекции. При этом нестабильность в двух и более маркерах рассматривали как наличие MSI-случая, нестабильность одного маркера и менее оценивали как микросателлит-стабильный случай.

Микрофотографии сделаны камерой Axiocam 503 color, использовался микроскоп Axioscope 40; обработка изображения выполнена при помощи пакета программного обеспечения ZEISS ZEN (Carl Zeiss, Германия).

Статистическая обработка данных выполнялась в пакете Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде медианы, интерквартильного интервала, максимального и минимального значения, процентного соотношения (номинальные данные). Аналитическая статистика выполнена с использованием точного критерия Фишера, критерия Манна — Уитни, таблиц сопряженности. Для визуализации библиометрического анализа использовали VOSviewer (1.6.20).

Результаты

Результаты оценки иммуногистохимической экспрессии белков системы MMR в биоптатах слизистой оболочки желудка при дисплазии низкой, высокой степени и неопределенной дисплазии

При иммуногистохимической оценке экспрессии белков системы MMR в биоптатах СОЖ MMR-дефицитные случаи были обнаружены как при дисплазии высокой, так и при дисплазии низкой степени. Дефицит системы MMR был обнаружен лишь в 4 из 50 образцов (8 %), соответствующих дисплазии низкой и высокой степени (рис. 1).

При сравнении частота встречаемости дефицита системы MMR при дисплазии высокой (2 случая) и низкой (2 случая) степени совпадала, достоверных различий не было обнаружено. Все MMR-дефицитные случаи соответствовали кишечному фенотипу дисплазии согласно классификации ВОЗ-2019.

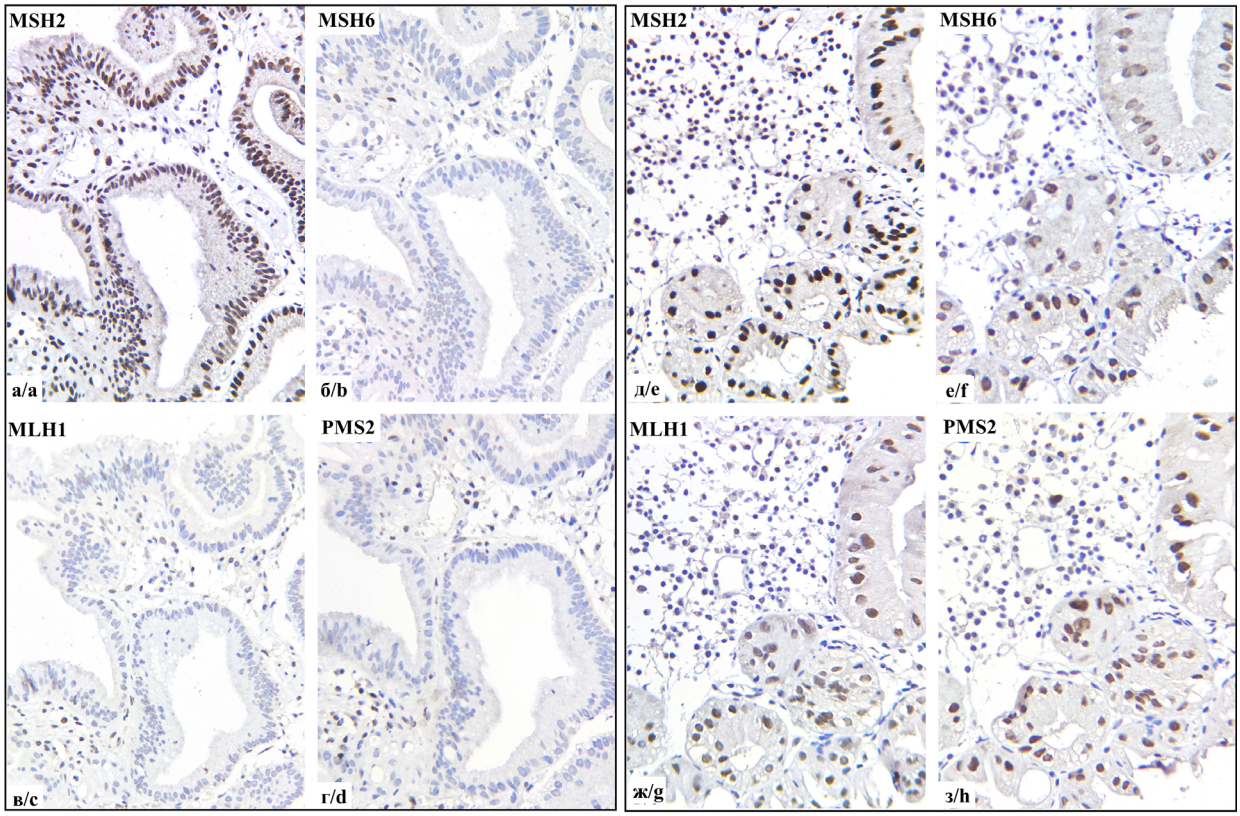


Рисунок 1. Иммуногистохимическая экспрессия белков системы MMR в образце СОЖ с дисплазией низкой степени (а–г) и образце СОЖ с дисплазией высокой степени (д–з): а — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2, ×400; б — утрата экспрессии белка MSH6, ×400; в — утрата экспрессии белка MLH1, ×400; г — утрата экспрессии белка PMS2, ×400; д — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2 , ×400; е — сохранная ядерная экспрессия белка MSH6, ×400; ж — сохранная ядерная экспрессия белка MLH1, ×400; з — сохранная ядерная экспрессия белка PMS2, ×400

Figure 1. Immunohistochemical expression of MMR system proteins in gastric mucosa specimen with low-grade dysplasia (a–d) and gastric mucosa specimen with high-grade dysplasia (e–h): a — preserved nuclear expression of the MSH2 protein, ×400; b — loss of MSH6 protein expression, ×400; c — loss of MLH1 protein expression, ×400; d — loss of PMS2 protein expression, ×400; e — preserved nuclear expression of the MSH2 protein, ×400; f — preserved nuclear expression of the MSH6 protein, ×400; g — preserved nuclear expression of the MLH1 protein, ×400; h — preserved nuclear expression of the PMS2 protein, ×400

По результатам оценки иммуногистохимической экспрессии белков системы MMR в биоптатах СОЖ при неопределенной дисплазии во всех случаях, независимо от выраженности воспаления, активности, наличия/отсутствия кишечной метаплазии, отмечена сохранная экспрессия белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Это позволило сделать вывод о профиците системы MMR (pMMR) во всех случаях неопределенной дисплазии (рис. 2).

Оценка микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке желудка при дисплазии низкой, высокой степени и неопределенной дисплазии

В группе биоптатов СОЖ с признаками неопределенной дисплазии / интраэпителиальной неоплазии валидные результаты при проведении оценки MSI-статуса получены для 23 случаев. По результатам оценки все случаи соответствовали микросателлит-стабильным (MSS) вне зависимости от наличия атрофии, наличия и типа кишечной метаплазии, выраженности воспалительной инфильтрации собственной пластинки СОЖ.

При оценке MSI при выраженных предраковых изменениях в СОЖ (дисплазии низкой и высокой степени) валидные результаты получены для 46 случаев. Было обнаружено 3 случая, соответствовавших MSI, что составляет 6,5 % образцов группы. При этом два MSI-случая выявлено в биоптатах СОЖ с дисплазией низкой степени, а один случай — в образце СОЖ с дисплазией высокой степени. По фенотипу все MSI-образцы относились к аденомам кишечного типа. При оценке распределения MSI- и MSS-образцов в подгруппах

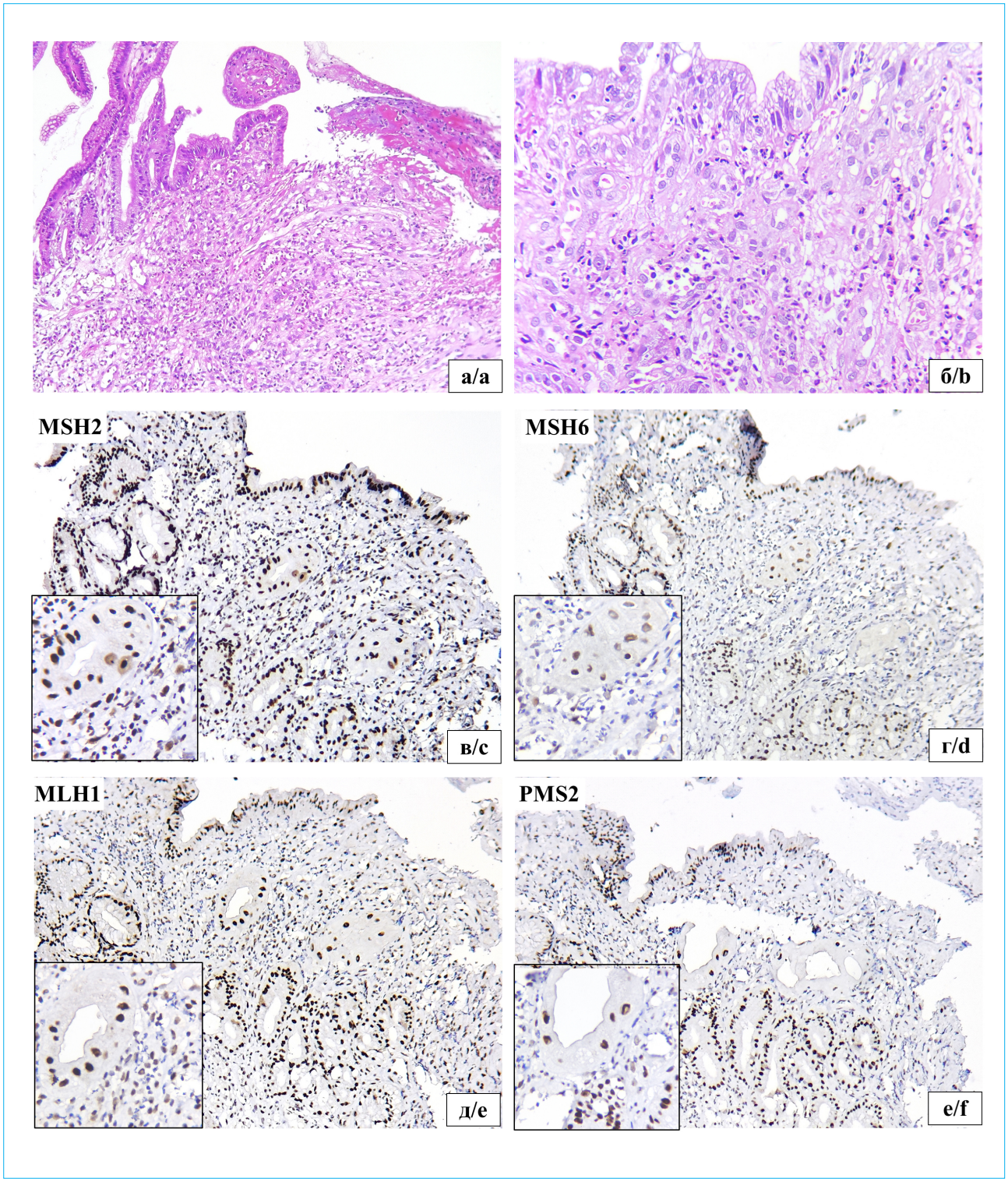


Рисунок 2. Иммуногистохимическая экспрессия белков системы MMR в образце СОЖ с неопределенной дисплазией: а — окраска гематоксилином и эозином, ×200; б — окраска гематоксилином и эозином, ×400; в — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2; г — сохранная ядерная экспрессия белка MSH6; д — сохранная ядерная экспрессия белка MLH1; е — сохранная ядерная экспрессия белка PMS2, ×200 (врезка ×400)

Figure 2. Immunohistochemical expression of MMR system proteins in gastric mucosa specimen with indeterminate dysplasia: a — hematoxylin and eosin staining, ×200; b — hematoxylin and eosin staining, ×400; c — preserved nuclear expression of the MSH2 protein; d — preserved nuclear expression of the MSH6 protein; e — preserved nuclear expression of the MLH1 protein; f — preserved nuclear expression of the PMS2 protein, ×200 (×400 insertion)

дисплазии высокой и низкой степени достоверных различий обнаружено не было (p = 0,56).

При сопоставлении три из четырех случаев дисплазии с дефицитом системы MMR также оценены как микросателлит-нестабильные методом ПЦР. Один случай с дисплазией высокой степени при утрате экспрессии белков системы MMR, выявленной иммуногистохимически, при оценке MSI методом ПЦР соответствовал микросателлит-стабильному.

При оценке распределения в зависимости от пола пациентов все случаи с MSI и dMMR были обнаружены у женщин. При оценке распределения микросателлит-нестабильные и dMMR случаи были статистически достоверно обнаружены у пациентов более старшего возраста (медиана — 78 лет) по сравнению со случаями MSS и pMMR (медиана — 66 лет); p = 0,027 (рис. 3).

Отсутствие среди наблюдений, расцененных как неопределенная дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) СОЖ, как MMR-дефицитных, так и микросателлит-нестабильных случаев свидетельствует в пользу изначальной гипотезы о специфичности возникновения дефекта системы MMR только при истинной дисплазии. Этот факт может найти свое применение в комплексном подходе к дифференциальной диагностике регенераторных, реактивных изменений в СОЖ (неопределенная дисплазия / интраэпителиальная неоплазия) и дисплазии низкой/высокой степени. Однако обнаружение случаев с наличием MSI как при высокой, так и при низкой степени дисплазии в СОЖ указывает на справедливость предположения ее возникновения на ранних этапах канцерогенеза в желудке, а также, возможно, может иметь значение в отношении прогноза развития варианта рака желудка, ассоциированного с MSI.

Обсуждение

Предметом пристального внимания профессионального сообщества врачей-гастроэнтерологов, онкологов и патологоанатомов являются именно ранние предраковые изменения. В основу представлений о них легли работы американского патологоанатома португальского происхождения Pelayo Correa, который в 1988 г. высказал предположение, что развитию рака желудка кишечного типа предшествует каскад изменений, включающих хронический гастрит, кишечную метаплазию, атрофию и, наконец, дисплазию (интраэпителиальную неоплазию) СОЖ [14, 15]. За прошедшие 35 лет представления о каскаде предраковых изменений СОЖ трансформировались мало, претерпев лишь редакционную правку. Однако акцент в последние десятилетия сместился с выраженных на ранние предраковые изменения — атрофию и кишечную метаплазию СОЖ — как «стартовую площадку» канцерогенеза, наиболее значимую с позиций канцерпредикции [16–19].

Тогда как роль абсолютной атрофии — абсолютного дефицита желез СОЖ — в канцерогенезе неоднократно доказана и признана, роль кишечной метаплазии (метапластической атрофии) более

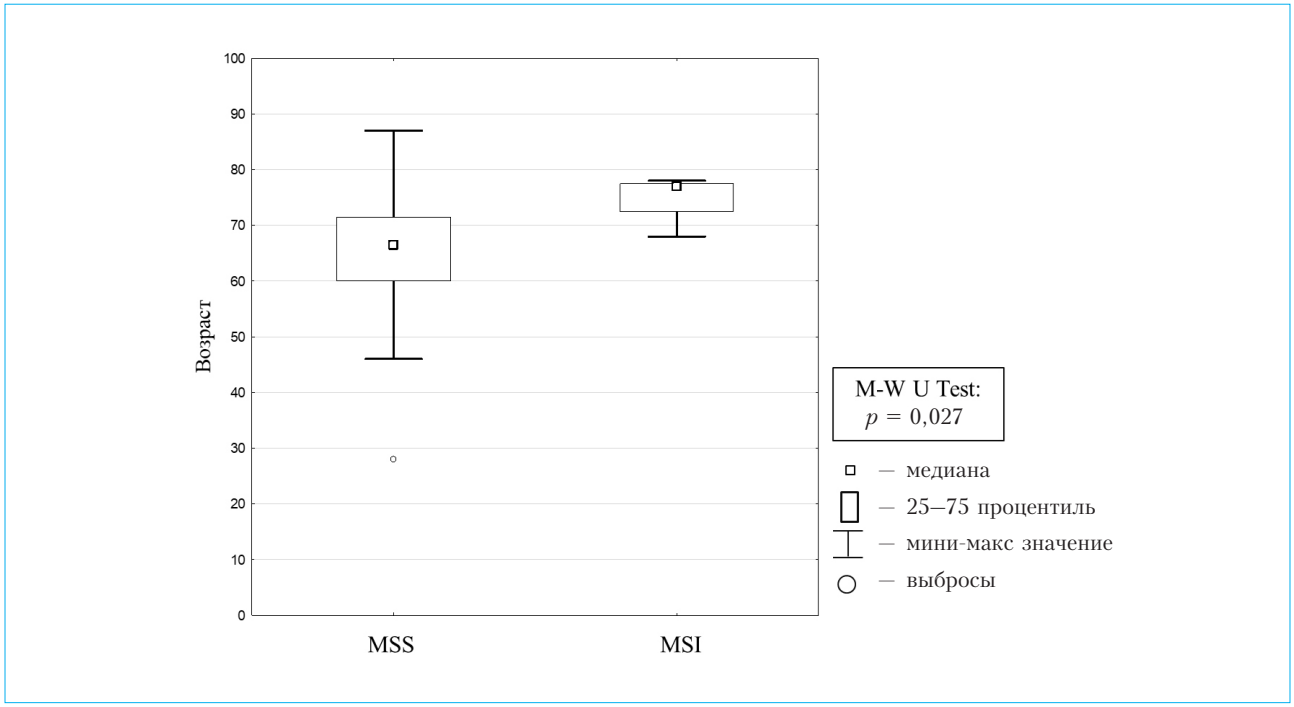


Рисунок 3. Распределение пациентов по возрасту при MSS и MSI в слизистой оболочке желудка при дисплазии низкой и высокой степени

Figure 3. Age distribution of patients with MSS and MSI in the gastric mucosa with low- and high-grade dysplasia

сложна и обсуждается до сих пор [12, 20, 21]. Неоднократно претерпевали изменения представления даже о самой сути процесса. В настоящее время под метаплазией понимают процесс, в результате которого стволовая или прогениторная клетка одной ткани становится предшественником другой прогениторной клетки.

Что же повлияло на точку зрения исследователей проблемы рака желудка и почему представления о кишечной метаплазии как событии, значимом для канцерогенеза, возникли вновь?

Рак желудка представляет собой чрезвычайно гетерогенную группу опухолей (рис. 4). Предпринято несколько попыток классификации его с точки зрения молекулярного профиля: наиболее заметные из них — это классификации Азиатской группы по изучению рака (Asian Cancer Research Group, ACRG) и группы «Атлас генома рака» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) [22, 23]. Интересно, что, несмотря на различия этих классификаций, в обеих выделяют отдельную категорию — рак желудка с MSI [22–24]. Даже в первой в истории российской молекулярной классификации рака желудка рак с MSI выделен в отдельную группу [25].

Первоначально предпринимались попытки атрибутировать кишечную метаплазию как возможный прямой предшественник аденокарциномы, в числе прочего, на основании фенотипического сходства. Тем не менее представления о роли метаплазии в развитии рака желудка быстро претерпели существенные изменения. Ведущие исследователи сошлись во мнении, что кишечная метаплазия не выступает прямым прекурсором рака, а лишь служит маркером персистирующего воспаления независимо от его этиологии [27]. Длительное существование воспалительного инфильтрата сопровождается повреждением цитокинами генетического аппарата клеток желудочного эпителия и развитием изменений генома [28–30]. Соответственно, детекция кишечной метаплазии в гастробиоптатах целесообразна лишь с позиций определения градации атрофии, а типирование метаплазии лишено смысла [31, 32].

Дальнейший вектор развития направления оценки риска возникновения рака желудка, по мнению экспертов ВОЗ, лежит в исследовании молекулярных маркеров: «Возможность использования молекулярных маркеров в отношении стратификации риска развития

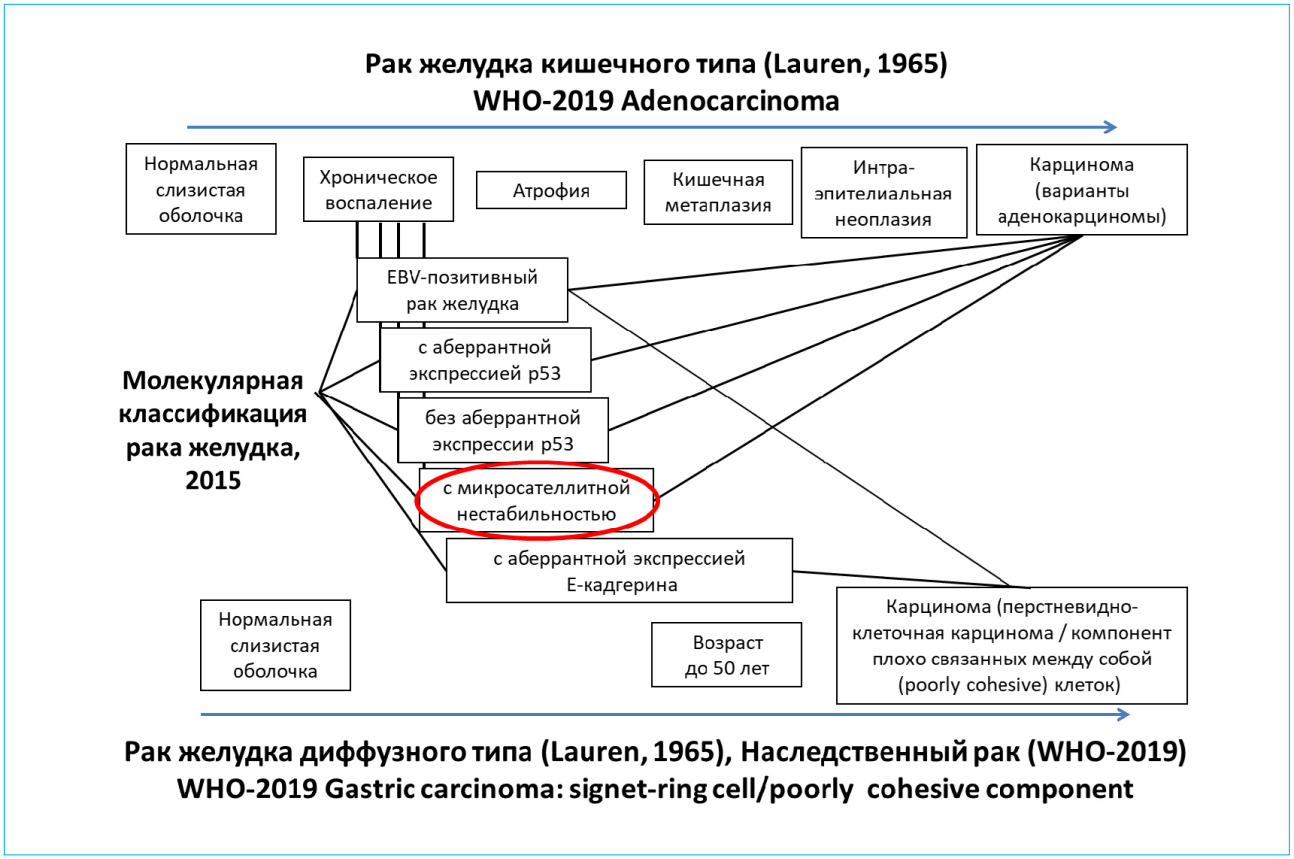


Рисунок 4. Классификация рака желудка. Молекулярно-генетические дефиниции соотнесены с классическими гистологическими формами: рак желудка кишечного типа и рак желудка диффузного типа (по P.A. Lauren, 1965 г.) [26]

Figure 4. Classification of gastric cancer. Molecular genetic definitions are correlated with classical histological forms: intestinal type gastric cancer and diffuse type gastric cancer (according to P.A. Lauren, 1965) [26]

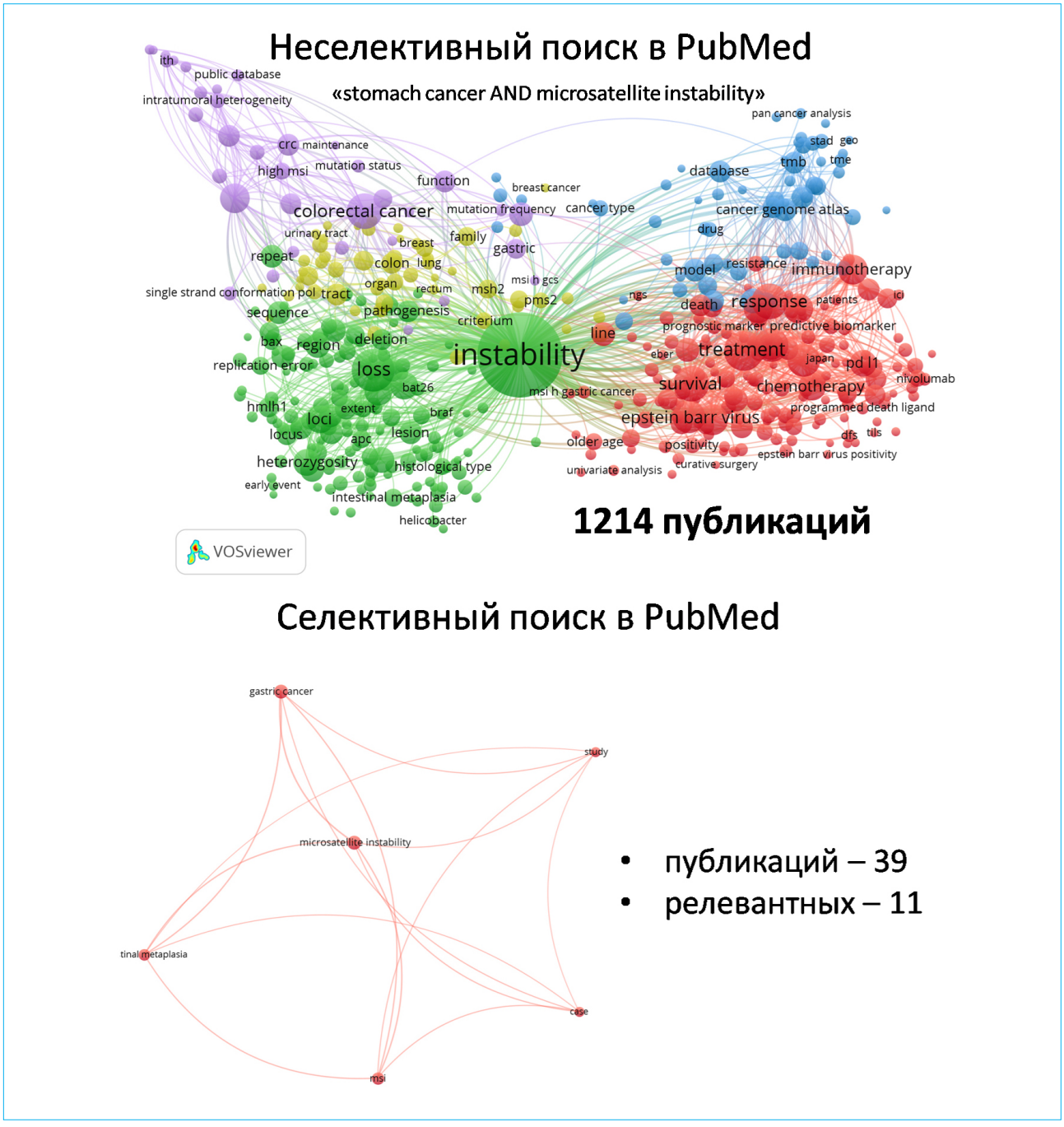


Рисунок 5. Поисковый запрос в системе PubMed с использованием программы VOSviewer, отражающий пул публикаций по запросам «рак желудка и микросателлитная нестабильность» (слева) и «предраковые изменения слизистой оболочки желудка / кишечная метаплазия/атрофия и микросателлитная нестабильность» (справа)

Figure 5. PubMed search query reflecting the pool of publications for the queries “gastric cancer and microsatellite instability” (left) and “precancerous changes in the gastric mucosa/intestinal metaplasia/atrophy and microsatellite instability” (right)

рака желудка находится на этапе исследования... прогностические биомаркеры включают иммуногистохимическую оценку p53; целевое секвенирование TP53, ARID1A, APC, ARID2 и RNF43; оценку микросателлитной нестабильности; и метилирование промотора p16...» [24].

Поиск в системе PubMed дал 1214 публикаций, посвященных раку желудка с MSI. Однако, уточнив параметры поиска для изучения MSI-статуса при ранних предраковых изменениях СОЖ, мы получили лишь 39 публикаций (рис. 5).

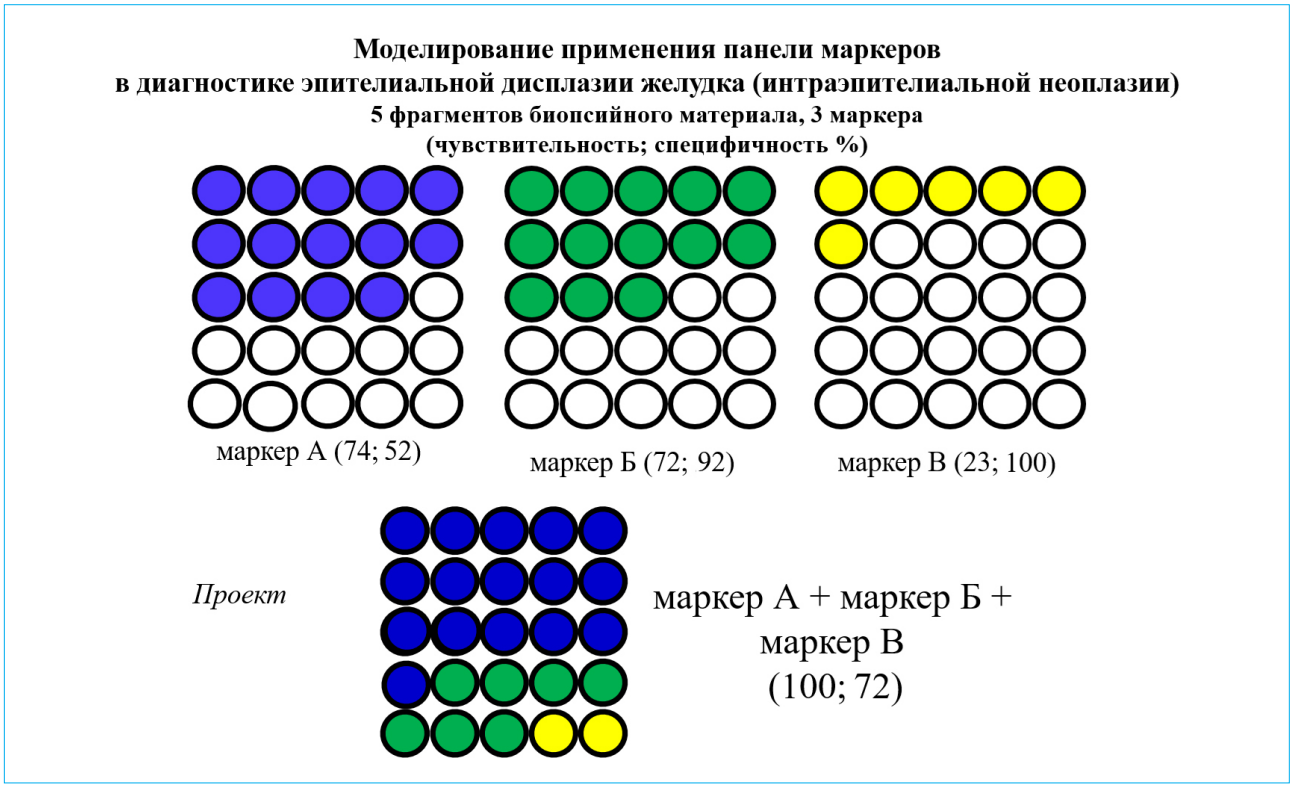


Рисунок 6. Модель системы поддержки принятия решений в диагностике дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) слизистой оболочки желудка

Figure 6. Model of a decision support system in the diagnosis of dysplasia (intraepithelial neoplasia) of the gastric mucosa

По данным публикаций, уровень MSI при кишечной метаплазии варьировал от 3,2 до 63,3 % [33–35]. Особенно интересно, что в ряде работ был обнаружен идентичный профиль MSI в очагах кишечной метаплазии, расположенных рядом с уже состоявшейся микросателлит-нестабильной опухолью [36]. При этом следует отметить, что с позиции оценки MSI-статуса этапы каскада канцерогенеза изучены крайне неравномерно: ни один коллектив авторов не сосредотачивал свое внимание на оценке такого раннего предракового изменения, как абсолютная (неметапластическая) атрофия СОЖ.

Означает ли это, что иммуногистохимическое исследование белков системы MMR, дополненное ПЦР, может быть использовано как дополнительный предиктивный маркер рака желудка? Едва ли. Несмотря на то что кишечная метаплазия даже при рутинной окраске гистологических срезов гематоксилином и эозином, равно как и ядерная иммуногистохимическая метка в эпителии СОЖ, хорошо распознается врачами-патологоанатомами, информации о предиктивной ценности такой находки недостаточно.

А как же обстоит дело с выраженными предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка — дисплазией (интраэпителиальной неоплазией)? Ведь закономерным было бы предположение, что чем дальше мы продвигаемся по каскаду предраковых изменений, тем выше становится уровень нестабильности генома и с тем большей вероятностью может быть обнаружена MSI — а значит, с тем большей вероятностью она может быть использована в качестве предиктора риска развития рака.

Ситуация осложняется трудностью детекции морфологического феномена дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) эпителия СОЖ. Гистологические критерии ее диагностики громоздки и с трудом применимы для повседневной диагностики (табл.). Дополнительную путаницу вносит наличие диагностической категории неопределенной дисплазии, фактически являющейся отражением регенераторной трансформации эпителия в условиях персистирующего воспаления.

В этих условиях использование дополнительного маркера может быть целесообразно даже не с точки зрения предикции рака желудка, но с диагностических позиций. Ведь, исходя из биологического смысла неопределенной неоплазии, вероятность наличия в ней MSI минимальна, тогда как в истинно неопластических процессах — дисплазии низкой и высокой степени — ожидаемым был бы высокий уровень MSI.

Тем не менее в рамках проведенного пилотного исследования процент MMR-дефицитных случаев среди диагностических наблюдений

оказался невысок, что не позволяет говорить о MSI как о предиктивном маркере, который мог бы использоваться изолированно. Однако исследование белков системы MMR, наряду с другими маркерами, включенными в общую панель, потенциально может обладать высокой чувствительностью и специфичностью и быть применимо (рис. 6).

Заключение

Микросателлитная нестабильность является распространенным феноменом, регистрируемым при раке желудка. Вместе с тем обнаружение MMR-дефицита и микросателлитной нестабильности при выраженных предраковых изменениях слизистой оболочки желудка указывает на возможную диагностическую и предиктивную роль ее детекции. Обнаружение микросателлитной нестабильности при дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) лишь в части наблюдений не позволяет говорить об MSI-статусе как о единственном маркере канцерогенеза, однако дает возможность рекомендовать его использование как одного из маркеров панели поддержки принятия решений врачом-патологоанатомом в альтернативе «неопределенная дисплазия эпителия» или «определенно дисплазия — облигатный предрак», требующей проверки с использованием большого массива данных на последовательно прослеживаемых этапах каскада Корреа.

Литература / References

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред.* Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds.* Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moskow: Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen of the Ministry of Health of the Russian Federation — Branch of the National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of Russia, 2022. (In Russ.)].
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред.* Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds.* The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Moskow: Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen of the Ministry of Health of the Russian Federation — Branch of the National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of Russia, 2022. (In Russ.)].
3. *Cenitagoya G.F., Bergh C.K., Klinger-Roitman J.* A prospective study of gastric cancer. 'Real' 5-year survival rates and mortality rates in a country with high incidence. *Dig Surg*. 1998;15(4):317–22. DOI: 10.1159/000018645
4. *Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., et al.* ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
5. *Fujiwara T., Stolker J.M., Watanabe T., Rashid A., Longo P., Eshleman J.R., et al.* Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol*. 1998;153(4):1063–78. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65651-9
6. *Olave M.C., Graham R.P.* Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022;61(6):314–21. DOI: 10.1002/gcc.23015
7. *Blosse A., Lehours P., Wilson K.T., Gobert A.P.* Helicobacter: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter*. 2018;23 Suppl 1(Suppl 1):e12517. DOI: 10.1111/hel.12517
8. *Najjar S.R., Sahba N., Vahedi M., Reza M.S., Reza Z.M.* Association of intron and exon polymorphisms of p53 gene in Iranian patients with gastritis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(Suppl 1):S45–51.
9. *Xinarianos G., Liloglou T., Prime W., Sourvinos G., Karachristos A., Gosney J.R., et al.* p53 status correlates with the differential expression of the DNA mismatch repair protein MSH2 in non-small cell lung carcinoma. *Int J Cancer*. 2002;101(3):248–52. DOI: 10.1002/ijc.10598
10. *Chitwood D.G., Wang Q., Elliott K., Bullock A., Jordana D., Li Z., et al.* Characterization of metabolic responses, genetic variations, and microsatellite instability in ammonia-stressed CHO cells grown in fed-batch cultures. *BMC Biotechnol*. 2021;21(1):4. DOI: 10.1186/s12896-020-00667-2
11. *Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г.* Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10): *Клинические рекомендации RPS3*.11(2018). М.: ООО «Практическая медицина», 2019. [*Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaya A.G.* Biopsy diagnostics of diseases of the digestive system (Class XI ICD-10): *Clinical guidelines RPS3*.11(2018). Moscow: LLC "Prakticheskaya meditsina", 2019. (In Russ.)].
12. *Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., Gasbarrini A., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group.* Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. Published online August 8, 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
13. *Мозговой С.И.* Алгоритм определения типа кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка с помощью комбинированных гистохимических методов. *Архив патологии*. 2009;71(4):46–7. [*Mozgovoy S.I.* Algorithm for the determination of the type of intestinal metaplasia of the gastric mucosa by combined histochemical procedures. *Arkhiv patologii*. 2009;71(4):46–7. (In Russ.)]
14. *Correa P.* Chronic gastritis: A clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(5):504–9.
15. *Correa P., Piazuelo M.B.* The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2–9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
16. *Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K.B.* Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219865. DOI: 10.1371/journal.pone.0219865
17. *Jaroenlapnopparat A., Bhatia K., Coban S.* Inflammation and gastric cancer. *Diseases*. 2022;10(3):35. DOI: 10.3390/diseases10030035
18. *Rugge M., Savarino E., Sbaraglia M., Bricca L., Malfertheiner P.* Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis*. 2021;53(10):1237–46. DOI: 10.1016/j.dld.2021.03.007
19. *Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas W.J., Naccarato A.G.* Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12571. DOI: 10.1111/hel.12571
20. *Rugge M., Genta R.M., Graham D.Y., Di Mario F., Vaz Coelho L.G., Kim N.* Real culprit or innocent by-

stander as a precancerous condition for gastric cancer. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016;65(5):721–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310846
21. *Sugano K., Moss S.F., Kuipers E.J.* Gastric intestinal metaplasia: Real culprit or innocent bystander as a precancerous condition for gastric cancer? *Gastroenterology*. 2023:165(6):1352–66e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.028
22. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9. DOI: 10.1038/nature13480
23. *Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., et al.* Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449–56. DOI: 10.1038/nm.3850
24. *The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds.* Digestive system tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. IARC, 2019.
25. *Данилова Н.В., Чайка А.В., Хомяков В.М., Олейникова Н.А., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г.* Микросателлитная нестабильность в раке желудка — предиктор благоприятного прогноза. *Архив патологии*. 2022;84(6):5–15. [*Danilova N.V., Chayka A.V., Khomyakov V.M., Oleynikova N.A., Andreeva Yu.Yu., Polushkina T.V.* Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of a favorable prognosis. *Arkhiv Patologii*. 2022;84(6):5–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol2022840615
26. *Setia N., Agoston A.T., Han H.S., Mullen J.T., Duda D.G., Clark J.W., et al.* A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol*. 2016;29(7):772–84. DOI: 10.1038/modpathol.2016.55
27. *Graham D.Y. Helicobacter pylori* update: Gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148(4):719–31.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040
28. *Persson C., Canedo P., Machado J.C., El-Omar E.M., Forman D.* Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):259–70. DOI: 10.1093/aje/kwq370
29. *Dincă A.L., Meliț L.E., Mărginean C.O.* Old and new aspects of *H. pylori*-associated inflammation and gastric cancer. *Children (Basel)*. 2022;9(7):1083. DOI: 10.3390/children9071083
30. *Sharafutdinov I., Tegtmeyer N., Linz B., Rohde M., Vieth M., Tay A.C., et al.* A single-nucleotide polymorphism in Helicobacter pylori promotes gastric cancer development. *Cell Host Microbe*. 2023;31(8):1345–58.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2023.06.016
31. *Kim Y.I., Kook M.C., Cho S.J., Lee J.Y., Kim C.G., Joo J., et al.* Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter*. 2017;22(6). DOI: 10.1111/hel.12442
32. *Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
33. *Li B., Liu H.Y., Guo S.H., Sun P., Gong F.M., Jia B.Q.* Microsatellite instability of gastric cancer and precancerous lesions. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21138–44.
34. *Watari J., Moriichi K., Tanabe H., Kashima S., Nomura Y., Fujiya M., et al.* Biomarkers predicting development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection: An analysis of molecular pathology of *Helicobacter pylori* eradication. I*nt J Cancer*. 2012;130(10):2349–58. DOI: 10.1002/ijc.26275
35. *Hu G., Qin L., Zhang X., Ye G., Huang T.* Epigenetic silencing of the MLH1 promoter in relation to the development of gastric cancer and its use as a biomarker for patients with microsatellite instability: A systematic analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(1):148–62. DOI: 10.1159/000486354
36. *Leung W.K., Kim J.J., Kim J.G., Graham D.Y., Sepulveda A.R.* Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol.* 2000;156(2):537–43. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64758-X

Сведения об авторах

Кононов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ogmapath@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8607-7831

Рубцов Вячеслав Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rubtsov.omgmu@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1834-3629

Парыгина Мария Николаевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mariyakern@gmail.com;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8006-3260

Information about the authors

Alexei V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: ogmapath@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8607-7831

Vyacheslav A. Rubtsov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: rubtsov.omgmu@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1834-3629

Maria N. Parygina* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: mariyakern@gmail.com;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8006-3260

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Шиманская Анна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shimansckaya.anna@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0949-8709

Anna G. Shimanskaya — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: shimansckaya.anna@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0949-8709

Мозговой Сергей Игоревич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: simozgovoy@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7200-7082

Sergei I. Mozgovoi — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: simozgovoy@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7200-7082

Поморгайло Елена Геннадьевна — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: elenapom@bk.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9857-1674

Elena G. Pomorgailo — Dr. Sci. (Biol.), Docnet, Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: elenapom@bk.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9857-1674

Маркелова Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: marina.markelova@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0316-4153

Marina V. Markelova — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: marina.markelova@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0316-4153

Федотова Юлия Александровна — старший преподаватель, кафедра патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: fya78@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2549-3679

Yulia A. Fedotova — Senior Lecturer at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: fya78@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2549-3679

Поступила: 31.01.2024 Принята: 26.04.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 31.01.2024 Accepted: 26.04.2024 Published: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63
УДК 616.33-006.6-036.3

Gastric Precancerous Lesions: From Progenitor Cell and Microsatellite Instability to Clinical Interpretation of Gastric Cancer Risk

Alexei V. Kononov, Vyacheslav A. Rubtsov, Maria N. Parygina*, Anna G. Shimanskaya, Sergei I. Mozgovoi, Elena G. Pomorgailo, Marina V. Markelova, Yulia A. Fedotova

Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim: to evaluate the possibility of the MMR-system status, microsatellite instability (MSI) usage in the differential diagnosis of gastric mucosa dysplasia, determination of the gastric adenocarcinoma development risk.
Material and methods. The study included gastric mucosa specimens of 75 patients: 25 with high-grade dysplasia, 25 with low-grade dysplasia, 25 were indefinite for dysplasia. Gastrobiopsy specimens were examined histologically, immunohistochemically using mouse monoclonal antibodies (Diagnostic BioSystems, USA) to the MMR system proteins: MLH-1 (clone G168-15, dilution 1:50), MSH2 (clone DBM15.82, dilution 1:100), MSH6 (clone 44, dilution 1:50), PMS2 (clone A16-4, ready to use). MSI was studied with multiplex PCR evaluation of DNA microsatellites (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) from paraffin sections, their analysis with capillary electrophoresis. The obtained data were processed with the Statistica 10.0 (StatSoft, USA), presented using descriptive, analytical statistics. VOSviewer (1.6.20) was used to visualize the bibliometric analysis.
Results. MMR-deficient cases were found in low (2.8 %) and high-grade (2.8 %) dysplasia with the immunohistochemical evaluation of MMR-system proteins in gastric mucosa specimens. In all indefinite for dysplasia cases MMR-system proteins remained unaffected. Three MSI-positive cases (6.5 %) were detected by PCR with two low-grade dysplasia, one high-grade dysplasia cases. All identified cases were also immunohistochemically MSI-positive. Conclusion. Determination of MSI can be used as an auxiliary study within a panel of biomarkers aimed to support the decision-making of a pathologist in the alternative of “indefinite for dysplasia” or “definite dysplasia — obligate precancer”.
Keywords: microsatellite instability, chronic gastritis, precancerous lesions, intestinal metaplasia, atrophy, gastric cancer, cancer prediction
Conflict of interest: the study was carried out with the financial support of a grant from the Russian Science Foundation “Microsatellite instability in the gastric mucosa during early and pronounced precancerous changes as a molecular genetic basis for personalized assessment of the risk of developing stomach cancer”, registration No. 23–25–10036; the agreement with the Ministry of Industry and Scientific and Technical Development of the Omsk Region No. 33-s dated 19.06.2023.

For citation: Kononov A.V., Rubtsov V.A., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G., Markelova M.V., Fedotova Yu.A. Gastric Precancerous Lesions: From Progenitor Cell and Microsatellite Instability to Clinical Interpretation of Gastric Cancer Risk. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):50–63. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63

Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: от прогениторной клетки и микросателлитной нестабильности к клинической интерпретации риска рака желудка

А.В. Кононов, В.А. Рубцов, М.Н. Парыгина*, А.Г. Шиманская, С.И. Мозговой, Е.Г. Поморгайло, М.В. Маркелова, Ю.А. Федотова

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

Цель: оценка возможности использования статуса белков системы mismatch repair (MMR), микросателлитной нестабильности при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка в дифференциальной диагностике дисплазии, определении риска развития рака желудка.
Материал и методы. В исследование включены биоптаты слизистой оболочки желудка 75 пациентов, у 25 из которых диагностирована дисплазия слизистой оболочки желудка высокой степени, у 25 — дисплазия низкой степени, у 25 — неопределенная дисплазия. Гастробиоптаты исследовали гистологическим, иммуногистохимическим методами с использованием мышиных моноклональных антител (Diagnostic BioSystems,

США) к белкам системы MMR: MLH-1 (клон G168-15, разведение 1:50), MSH2 (клон DBM15.82, разведение 1:100), MSH6 (клон 44, разведение 1:50), PMS2 (клон A16-4, готовые к применению). MSI исследовали методом мультиплексной ПЦР с получением ДНК-фрагментов микросателлитов (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) из парафиновых срезов и их анализа методом капиллярного электрофореза. Полученные данные обработаны с применением пакета Statistica 10.0 (StatSoft, США), представлены с использованием методов описательной, аналитической статистики. Для визуализации библиометрического анализа использовали VOSviewer (1.6.20).

Результаты. При иммуногистохимической оценке экспрессии белков системы mismatch repair в биоптатах слизистой оболочки желудка MMR-дефицитные случаи обнаружены при дисплазии низкой (2,8 %) и высокой (2,8 %) степени. Во всех случаях неопределенной дисплазии сохранялся профицит системы MMR. При оценке методом ПЦР обнаружено три MSI-позитивных случая (6,5 %), из которых два соответствовали дисплазии низкой степени, один — высокой степени. Все выявленные случаи также расценены иммуногистохимически как MSI-позитивные.

Выводы. Определение статуса микросателлитной нестабильности может быть использовано как вспомогательное исследование в рамках панели биомаркеров, направленной на поддержку принятия решения врачом-патологоанатомом в альтернативе «неопределенная дисплазия эпителия» или «определенно дисплазия — облигатный предрак».

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, хронический гастрит, предраковые изменения, кишечная метаплазия, атрофия, рак желудка, канцерпревенция

Конфликт интересов: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда «Микросателлитная нестабильность в слизистой оболочке желудка при ранних и выраженных предраковых изменениях как молекулярно-генетическая основа персонифицированной оценки риска развития рака желудка», № 23-25-10036 от 20.04.2023, соглашение с Министерством промышленности и научно-технического развития Омской области № 33-с от 19.06.2023.

Для цитирования: Кононов А.В., Рубцов В.А., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Маркелова М.В., Федотова Ю.А. Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: от прогениторной клетки и микросателлитной нестабильности к клинической интерпретации риска рака желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):50–63. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63

It is widely believed that progress in gastric cancer research was such significant in the last 20 years that it has retreated. However, despite great attention to this disease, gastric cancer still occupies the sixth place in the structure of malignant neoplasms in Russia and is among the ten most common malignant tumors in the world [1]. The mortality rate from this cancer remains dramatically high: about 43 % of patients die within a year of diagnosis and only 30 % overcome the five-year survival barrier [1–3]. The reason is the high level of untimely diagnosis: in 2021 the average rate of tumor detection at stages III–IV in Russia was 60.7 % according to the P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute [1, 2].

Microsatellite instability (MSI) is a consequence of an absolute deficiency or defect in the DNA mismatch repair system (MMR) gene function: MSH2, MSH3, MSH5, MSH6, MLH1, PMS1 (MLH2), MLH3 and/or PMS2 (MLH4) [4]. The role of MSI was first identified in the molecular pathogenesis of hereditary nonpolyposis colon cancer study [5]. The function of the MMR system is to eliminate errors in the DNA structure appearing in tandem stereotypical repeats of nucleotide groups (microsatellites) during replication, leading to the formation of extra chains of unpaired nucleotides [4, 6]. The MMR system proteins encoded by the eponymous genes form dimeric complexes recognizing DNA defects and remove them, thereby ensuring the restoration of DNA by its daughter strand.

The MSI presence in some gastric cancer cases is not surprising. Some studies have shown an association between *Helicobacter pylori (H. pylori)* infection and aberrant DNA methylation of the genes encoding MMR system proteins, which is probably due to the ability of bacteria to aberrantly methylate host cell DNA [7]. The MMR system defects inevitably lead to the accumulation of genetic aberrations, including those in the coding regions of the genome and consequently lead to the emergence of mutations in oncogenes, tumor suppressor genes, the cell cycle genes and pro-apoptotic genes. Moreover, sometimes MSI is a secondary event in carcinogenesis. For example, the mutant *p53* protein, a product of the eponymous gene (commonly referred to as the «guardian of the genome») is capable of affecting the MMR system and causing disruption of its functioning. This theory is supported by the discovery of correlations between some polymorphisms of the p53 gene and the MSI status [8–10].

There is a suggestion that MSI can be detected not only in cancer, but also in the gastric mucosa (GM) precancerous lesions. This observation naturally raises the question: could it be the cause of tumor transformation of incomplete intestinal metaplasia foci, which is often associated with adenocarcinoma according to epidemiological studies?

The aim of this study is to evaluate the possibility of the MMR-system status, microsatellite instability (MSI) usage in the differential diagnosis of gastric mucosa dysplasia and determination of the gastric adenocarcinoma development risk.

Material and methods

The study included gastric mucosa specimens of 75 patients (41 women, 34 men): 25 — with high-grade dysplasia, 25 — with low-grade dysplasia, 25 were indefinite for dysplasia. Exclusion criteria were insufficient volume of diagnostically significant material in the paraffin block, pronounced artificial changes and fragmentation of GM specimens. The patients age at the time of biopsy ranged from 28 to 87 years (median — 66 years). The biopsy sites localization was antral in 56 cases, in the gastric corpus in 19 cases.

The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the Omsk State Medical University (protocol No. 04 dated March 24, 2023).

Low-grade, high-grade, and indefinite for dysplasia diagnosis was carried out based on the histological differential diagnosis criteria (Table).

In high-grade dysplasia, 23 cases were diagnosed as intestinal-type adenoma, 1 case as foveolar-type adenoma, and 1 — as pyloric gland adenoma.

In low-grade dysplasia, 16 cases were diagnosed as intestinal-type adenoma, 4 cases as foveolar-type adenoma, 4 — as pyloric gland adenoma, and 1 case had serrated phenotype.

Cases were classified as indefinite for dysplasia in the absence of histological features required to reliably differentiate dysplasia from reactive or regenerative GM changes, in small biopsy specimens and/or in cases of high inflammation. Intestinal metaplasia was detected in 13 samples indefinite for dysplasia: complete (type I) in 9 cases, incomplete (type II, III) in 4 cases. In 5 samples hyperproliferative intestinal metaplasia was noted. *H. pylori* colonization was detected in 7 of 25 cases. In 5 cases inflammation was weak, in 14 — moderate, and in 6 cases — severe. Inflammation was absent in 8 cases, weak — in 12 cases, moderate — in 4 cases, and severe — in 1 case.

Histological processing, embedding in paraffin, preparation of paraffin sections and staining with hematoxylin and eosin were carried out according to the generally accepted method. The severity of inflammation and atrophy in GM biopsies was assessed using visual analogue scales of the Russian revision of the OLGA staging system [12]. Histochemical subtyping of intestinal metaplasia was carried out using a combined histochemical technique of brush border staining, typing of mucins (Alcian blue, Periodic acid—Schiff stain (PAS reaction), iron diamine) [13].

Immunohistochemical reactions were performed on paraffin sections using mouse monoclonal antibodies (Diagnostic BioSystems, USA) to the MMR system proteins: MLH-1 (clone G168-15, dilution 1:50), MSH2 (clone DBM15.82, dilution 1:100), MSH6 (clone 44, dilution 1:50), PMS2 (clone A16-4, ready to use). The PolyVue Plus HRP/DAB detection system (Diagnostic BioSystems, USA) was used. Deparaffinization and rehydration, high-temperature antigen retrieval using EDTA buffer (pH 8.0) and incubation with antibodies were performed according to the manufacturer's protocol. Lymphocytes of the inflammatory infiltrate, as well as stromal cells, were used as an internal positive control.

Nuclear immunohistochemical staining of all four MMR proteins (MLH1, PMS2, MSH2 and MSH6) in epithelial cells, lymphocytes of the GM inflammatory infiltrate were considered as an intact MMR system (MMR-proficient, pMMR). Absent immunohistochemical staining of one or more MMR proteins in the nuclei of epithelial cells and the presence of staining in the inflammatory infiltrate lymphocytes, GM stromal cells were considered as a deficient MMR system (MMR-deficient, dMMR). The intensity of nuclear staining was not considered.

MSI diagnostics were performed by multiplex PCR in the PCR laboratory of Vector-Best JSC, Novosibirsk. DNA extraction was performed using the RbMag automated complex (BRAF-600 protocol). To obtain DNA fragments of microsatellites (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) after multiplex amplification, the amplicons mixture was analyzed by capillary electrophoresis on an Applied Biosystems 3500 genetic analyzer with POP-7 polymer and 50-cm capillaries.

The obtained data visualization was performed using the GeneMapper program, microsatellite markers were visualized in blue (NR-24, BAT-26) and yellow (NR-27, NR-21, BAT-25) detection channels. Instability in two or more markers was considered as the MSI-positive case, instability of one marker or less was assessed as an MSI-stable case.

Microphotographs were taken with an Axiocam 503 color camera, an Axioscope 40 microscope, and image processing was performed using the ZEISS ZEN software package (Carl Zeiss, Germany).

Table. Histopathology of differential diagnosis of neoplasia/dysplasia of the columnar epithelium of the digestive tract mucosa [11]

Таблица. Гистопатология дифференциальной диагностики неоплазии/дисплазии цилиндрического эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта [11]

Feature ***Признак***	**Neoplasia category / *Категория неоплазии***			
	Indefinite neoplasia ***Неопределенная неоплазия***		**Low grade neoplasia** ***Неоплазия низкой степени***	**High grade neoplasia** ***Неоплазия высокой степени***
	Atypical foveal hyperplasia ***Атипическая фовеолярная гиперплазия***	**Hyperpro liferative intestinal metaplasia/ atrophy** ***Гиперпролиферативная кишечная метаплазия/ атрофия***		
1. Histoarchitecture *Гистоархитектоника*	Pits enlarged, widened, impression of an increase in their number; glands are not changed *Ямки увеличены, расширены, складывается впечатление об увеличении их числа; железы не изменены*	Focal or total replacement by intestinal epithelium *Очаговое или тотальное замещение кишечным эпителием*	The glands are round in shape, sometimes oval, irregular in shape, grouped into distinct foci that differ from the surrounding mucosa *Железы округлой формы, встречаются овальные, неправильных очертаний, группируются в отчетливые фокусы, отличающиеся от окружающей слизистой оболочки*	Dense arrangement of glands “back to back”, false and true papillae, only a few unchanged glands are found *Плотное расположение желез «спина к спине», ложные и истинные сосочки, встречаются лишь единичные неизмененные железы*
2. Localization of atypical cells *Локализация атипичных клеток*	Foveal zone *Фовеолярная зона*	Only the deep parts of the glands *Только глубокие отделы желез*	Foveal zone, superficial and deep glands *Фовеолярная зона, поверхностные и глубокие отделы желез*	Foveal zone, superficial and deep glands *Фовеолярная зона, поверхностные и глубокие отделы желез*
3. Zone of location of differentiated cells *Зона расположения*	Below the glands and at the top of the ridges *Внизу желез и на верхушке валиков*	Only at the top of the rollers *Только на верхушке валиков*	May be present in the superficial parts of the mucous membrane *Может быть представлена в поверхностных отделах слизистой оболочки*	Usually absent *Обычно отсутствует*
4. Shape and size of cells *Форма и размеры клеток*	Any type *Любая*	Elongated *Удлиненная*	Elongated *Удлиненная*	Polymorphic *Полиморфная*
5. Mucus secretion *Секреция слизи*	Retained *Сохранена*	Retained *Сохранена*	Reduced but present *Снижена, но присутствует*	Usually absent *Обычно отсутствует*
6. Size of the nucleus *Размеры ядра*	Moderately enlarged, large ones occur *Умеренно увеличены, встречаются крупные*	Moderately enlarged, large ones occur *Умеренно увеличены, встречаются крупные*	Moderately enlarged, large ones occur *Умеренно увеличены, встречаются крупные*	Marked increase *Выраженное увеличение*

End of table. Histopathology of differential diagnosis of neoplasia/dysplasia of the columnar epithelium of the digestive tract mucosa [11]

Окончания таблицы. Гистопатология дифференциальной диагностики неоплазии/дисплазии цилиндрического эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта [11]

7. Shape of the nucleus *Форма ядра*	Round *Округлая*	Round *Округлая*	Round or elongated *Округлая или вытянутая*	Polymorphic *Полиморфная*
8. Mitoses *Митозы*	Absent *Нет*	Occur *Встречаются*	Occur *Встречаются*	Occur frequently *Встречаются часто*
9. Nucleoli *Ядрышки*	Rarely encountered, indistinct *Встречаются редко, неотчетливые*	Rarely encountered, indistinct *Встречаются редко, неотчетливые*	Rarely encountered, distinct, no more than two *Встречаются редко, отчетливые, не более двух*	Occurs frequently, more than two can be encountered *Встречаются часто, бывает более двух*
10. Nucleus polarity *Полярность ядра*	Present: basal *Присутствует: базальная*	Present: basal *Присутствует: базальная*	Typically present: basal *Как правило, присутствует: базальная*	Loss of polarity: middle and/or apical part of the cell (pseudostratification) *Утрата полярности: средняя и/или апикальная часть клетки (псевдостратификация)*
11. Nuclear membrane *Ядерная мембрана*	Regular structure *Регулярного строения*	Regular structure *Регулярного строения*	Usually of regular structure *Обычно регулярного строения*	Often irregular in structure, there are areas of thickening *Часто нерегулярного строения, есть зоны утолщения*
12. Nuclear hyperchromia *Гиперхромия ядра*	Expressed *Выраженная*	Moderate *Умеренная*	Moderate *Умеренная*	Severe or hypochromia *Выраженная или гипохромия*

The obtained data were processed with the Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Descriptive statistics were presented as median, interquartile range, maximum and minimum values, percentage ratio (nominal data). Analytical statistics were performed using Fisher's exact test, Mann — Whitney test and contingency tables. VOSviewer (1.6.20) was used to visualize the bibliometric analysis.

Results

Assessment results of immunohistochemical expression of MMR system proteins in gastric mucosa specimens with low-grade, high-grade and indefinite for dysplasia

Immunohistochemical evaluation of MMR system proteins expression in GM biopsies revealed MMR-deficient cases in both high- and low-grade dysplasia. MMR system deficiency was detected in only 4 of 50 samples (8 %) with low- and high-grade dysplasia (Fig. 1).

Comparing the incidence of MMR system deficiency in high-grade (2 cases) and low-grade (2 cases) dysplasia, the incidence was the same, no significant differences were found. All MMR-deficient cases had the intestinal dysplasia phenotype according to the WHO-2019 criteria.

Immunohistochemical expression of the MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 proteins was preserved in all GM specimens, indefinite for dysplasia regardless of the inflammation severity, activity, presence or absence of intestinal metaplasia. This allowed us to conclude that all cases indefinite for dysplasia was MMR-proficient (Fig. 2).

PCR assessment of microsatellite instability in gastric mucosa specimens with low-grade, high-grade and indefinite for dysplasia

There were 23 indefinite for dysplasia (intraepithelial neoplasia) cases with valid results in the PCR MSI status assessment. All cases were microsatellite-stable (MSS) regardless of the presence of atrophy, the presence and type of intestinal metaplasia, and the severity of the GM lamina propria inflammation.

In GM specimens with pronounced precancerous lesions (low- and high-grade dysplasia) valid PCR results were obtained for 46 cases. There

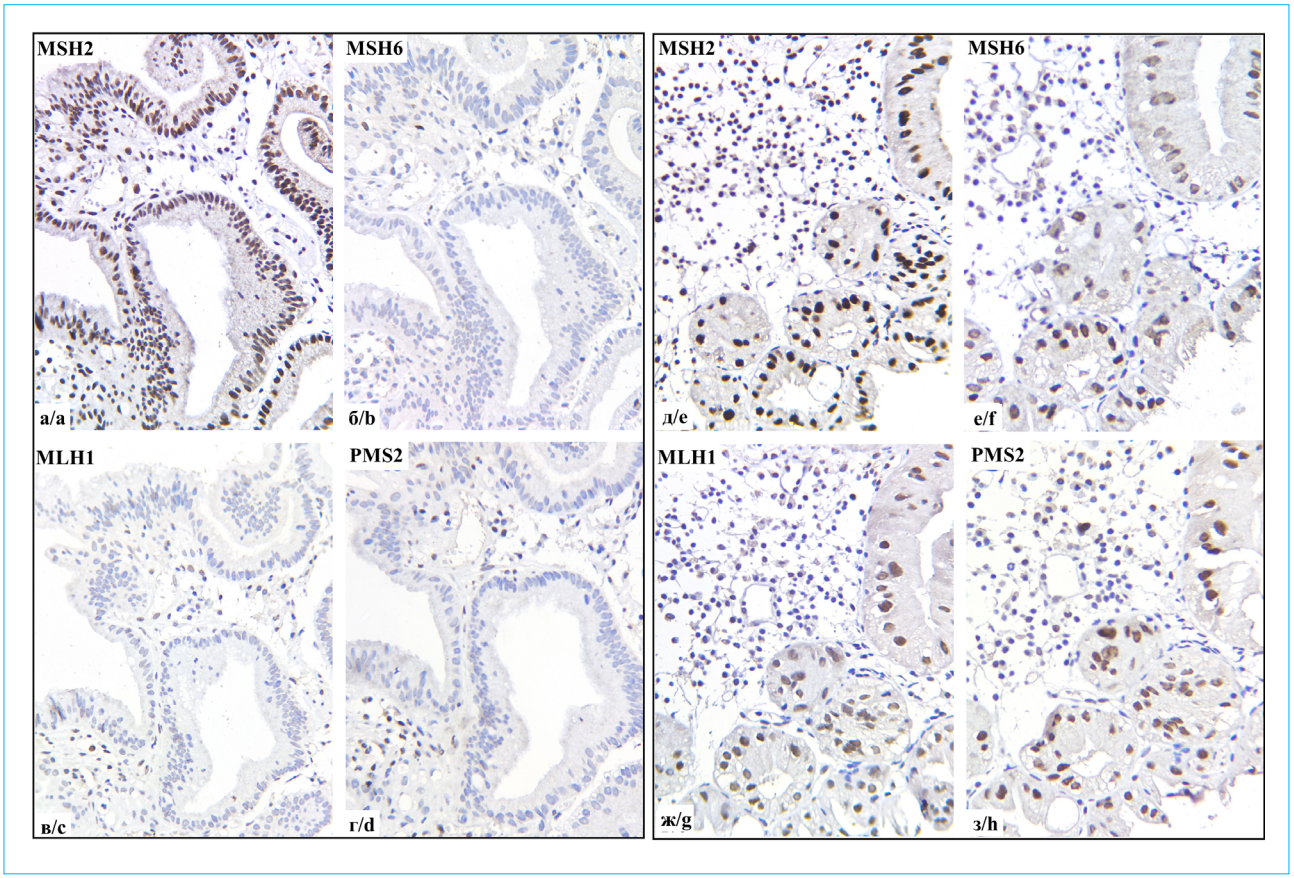


Figure 1. Immunohistochemical expression of MMR system proteins in gastric mucosa specimen with low-grade dysplasia (a–d) and gastric mucosa specimen with high-grade dysplasia (e–h): a — preserved nuclear expression of the MSH2 protein, ×400; b — loss of MSH6 protein expression, ×400; c — loss of MLH1 protein expression, ×400; d — loss of PMS2 protein expression, ×400; e — preserved nuclear expression of the MSH2 protein, ×400; f — preserved nuclear expression of the MSH6 protein, ×400; g — preserved nuclear expression of the MLH1 protein, ×400; h — preserved nuclear expression of the PMS2 protein, ×400

Рисунок 1. Иммуногистохимическая экспрессия белков системы MMR в образце СОЖ с дисплазией низкой степени (а–г) и образце СОЖ с дисплазией высокой степени (д–з): а — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2, ×400; б — утрата экспрессии белка MSH6, ×400; в — утрата экспрессии белка MLH1, ×400; г — утрата экспрессии белка PMS2, ×400; д — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2 , ×400; е — сохранная ядерная экспрессия белка MSH6, ×400; ж — сохранная ядерная экспрессия белка MLH1, ×400; з — сохранная ядерная экспрессия белка PMS2, ×400

were three MSI cases (6.5 % of the group specimens). Two MSI cases were detected in GM specimens with low-grade dysplasia, and one in GM specimens with high-grade dysplasia. All MSI cases were classified as intestinal-type adenomas according to the phenotype. The distribution of MSI and MSS cases in the subgroups of low- and high-grade dysplasia had no significant differences ($p = 0.56$).

When compared, three of the four cases of dysplasia with MMR deficiency according to the immunohistochemical examination were also microsatellite instable by PCR. One case of high-grade dysplasia with loss of MMR expression detected by immunohistochemistry was microsatellite stable (MSS) by PCR.

When assessing the distribution depending on the patients' gender, all cases with MSI and dMMR were found in women. Microsatellite unstable and dMMR cases were statistically significantly found in older patients (median — 78 years) compared to MSS and pMMR cases (median — 66 years), $p = 0.027$ (Fig. 3).

The absence of MMR-deficiency detected among the indefinite for dysplasia (intraepithelial neoplasia) cases both by immunohistochemistry and by PCR supports the initial hypothesis of the MMR system defect occurrence specificity only in "definite" dysplasia, so it may be useful in the complex differential diagnostics approach of GM regenerative, reactive changes (specimens indefinite for dysplasia) and low-grade/high-grade

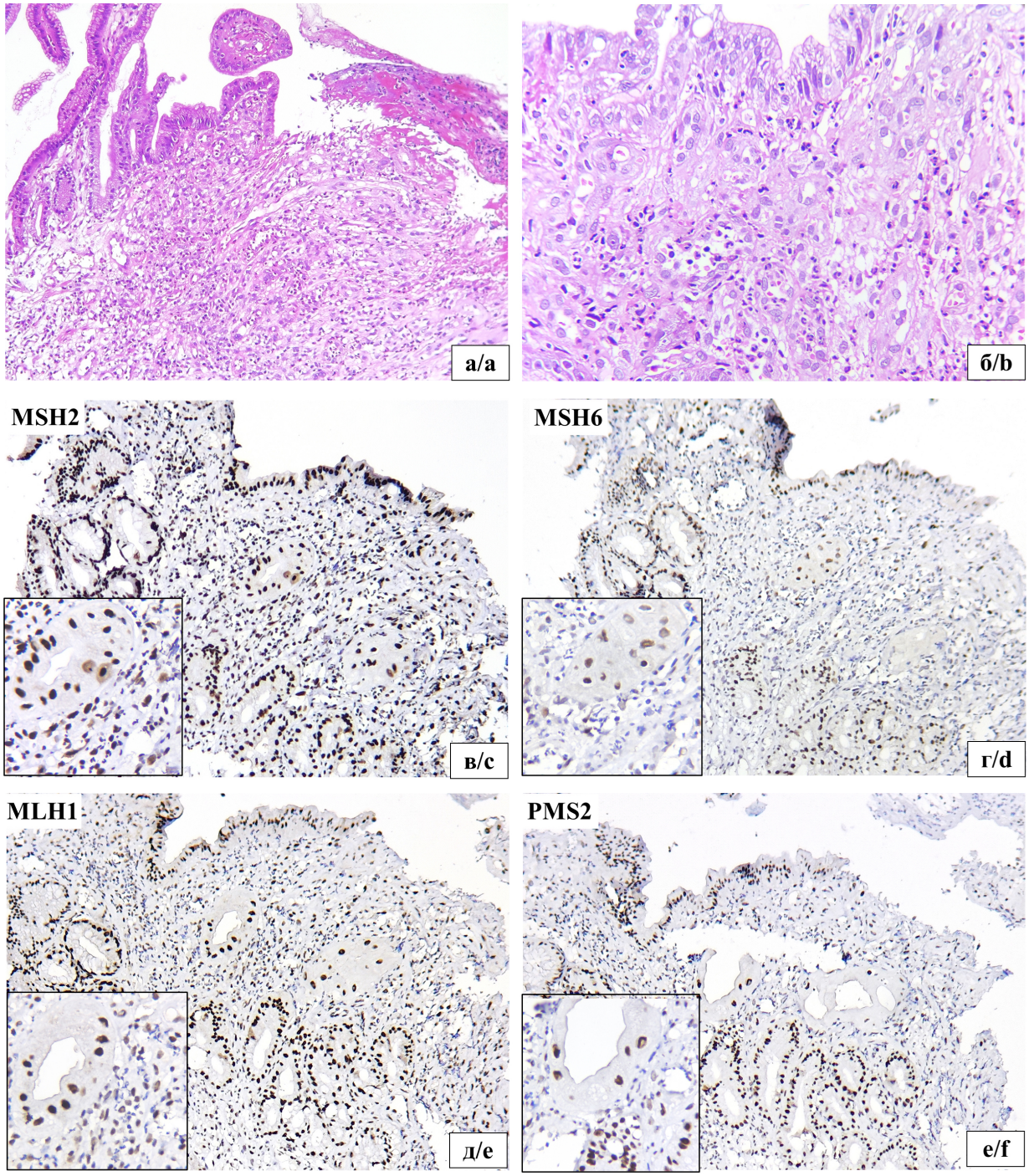


Figure 2. Immunohistochemical expression of MMR system proteins in gastric mucosa specimen with indeterminate dysplasia: a — hematoxylin and eosin staining, ×200; b — hematoxylin and eosin staining, ×400; c — preserved nuclear expression of the MSH2 protein; d — preserved nuclear expression of the MSH6 protein; e — preserved nuclear expression of the MLH1 protein; f — preserved nuclear expression of the PMS2 protein, ×200 (×400 insertion)

Рисунок 2. Иммуногистохимическая экспрессия белков системы MMR в образце СОЖ с неопределенной дисплазией: а — окраска гематоксилином и эозином, ×200; б — окраска гематоксилином и эозином, ×400; в — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2; г — сохранная ядерная экспрессия белка MSH6; д — сохранная ядерная экспрессия белка MLH1; е — сохранная ядерная экспрессия белка PMS2, ×200 (врезка ×400)

dysplasia. However, the detection of MSI in both high-grade and low-grade GM dysplasia indicates the fair guess of its occurrence at the early stages of gastric carcinogenesis and may also be important for the MSI-associated gastric cancer development prognosis.

Discussion

The professional community of gastroenterologists, oncologists and pathologists pays close attention to GM early precancerous lesions. The ideas about them are based on the research of the American pathologist of Portuguese origin Pelayo Correa, who in 1988 suggested that the development of intestinal-type gastric cancer is preceded by a cascade of changes including chronic gastritis, GM intestinal metaplasia, atrophy and, finally, dysplasia (intraepithelial neoplasia) [14, 15]. Ideas about the GM cascade precancerous lesions have changed little over the past 35 years, having undergone only editorial revision. However, in recent decades, the emphasis has shifted from severe to early precancerous lesions (GM atrophy and intestinal metaplasia) as a "launch pad" for carcinogenesis, the most significant from the standpoint of cancer prediction [16–19].

While the role of absolute atrophy (absolute deficiency of the GM glands) in carcinogenesis has been repeatedly proven and recognized, the role of intestinal metaplasia (metaplastic atrophy) is more complex and is still being discussed [12, 20, 21]. Even the very essence of the process has repeatedly changed. Currently, metaplasia is understood as a process when a stem or progenitor cell of one tissue becomes a precursor of another progenitor cell.

What influenced the viewpoint of researchers on the problem of gastric cancer and why did the idea of intestinal metaplasia as an event significant for carcinogenesis arise again?

Gastric cancer is an extremely heterogeneous group of tumors (Fig. 4). There was a number of attempts to classify it in terms of its molecular profile. The most notable are the classifications of the Asian Cancer Research Group (ACRG) and the Cancer Genome Atlas (TCGA) [22, 23]. Interestingly, despite the differences between these classifications, both distinguish a separate category — gastric cancer with MSI [22–24]. Even the first ever Russian molecular classification of gastric cancer identifies cancer with MSI as a separate group [25].

Initially, attempts to attribute intestinal metaplasia as a possible direct precursor of adenocarcinoma were made, based on phenotypic similarity among other things. However, ideas about the role of metaplasia in the gastric cancer development quickly underwent significant changes. Leading researchers agreed that intestinal metaplasia does

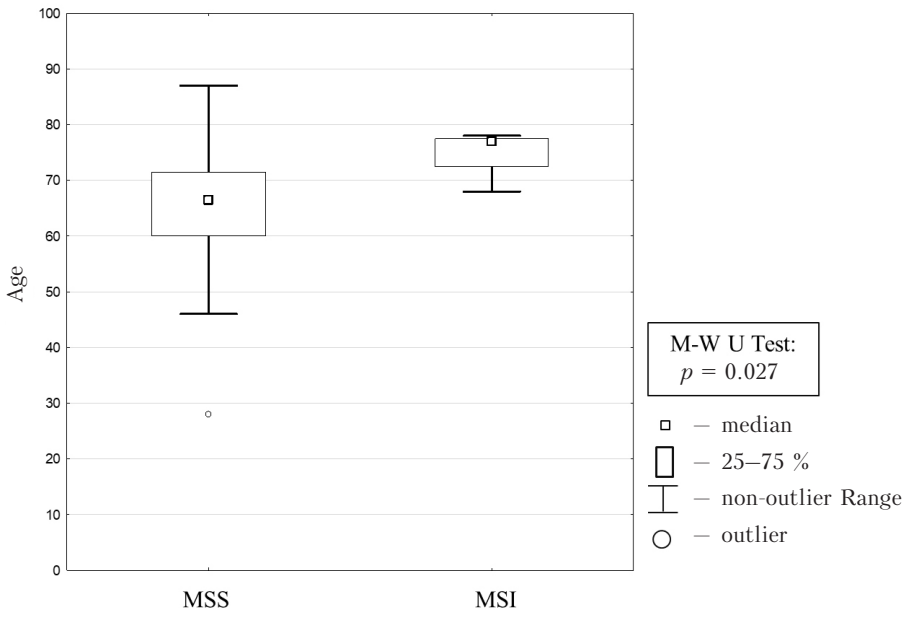


Figure 3. Age distribution of patients with MSS and MSI in the gastric mucosa with low- and high-grade dysplasia

Рисунок 3. Распределение пациентов по возрасту при MSS и MSI в слизистой оболочке желудка при дисплазии низкой и высокой степени

not act as a direct precursor of cancer, but only serves as a marker of persistent inflammation regardless of its etiology [27]. Long-term existence of inflammatory infiltrate is accompanied by damage to the genetic apparatus of gastric epithelial cells by cytokines and the development of genomic changes [28–30]. Accordingly, detection of intestinal metaplasia in gastric biopsy specimens is advisable only from the standpoint of determining the gradation of atrophy, and typing of metaplasia is meaningless [31, 32].

According to WHO experts the further investigations in the field of the gastric cancer risk assessment is in the study of molecular markers: "The clinical usefulness of ancillary markers is still under investigation … predictive biomarkers include immunohistochemistry for p53; target sequencing of TP53, ARID1A, APC, ARID2, and RNF43; MSI; and promoter methylation of p16…" [24].

A search in the PubMed yielded 1214 publications devoted to MSI gastric cancer. However, after specifying the search parameters to study the MSI status in GM precancerous lesions we obtained only 39 publications (Fig. 5).

According to published data, the MSI level in intestinal metaplasia varied from 3.2 to 63.3 % [33–35]. It is especially interesting that in a number of studies an identical MSI profile in foci of intestinal metaplasia located near an already established microsatellite-unstable tumor was found [36]. It should be noted that from the standpoint of the MSI status assessment the stages of the carcinogenesis cascade have been studied extremely unevenly: not a single group of authors has focused their attention on assessing such an early precancerous lesion as absolute (non-metaplastic) GM atrophy.

Does this mean that immunohistochemical study of MMR system proteins supplemented by PCR can be used as an additional predictive marker of gastric cancer? This is hardly true. Despite of the fact that intestinal metaplasia is well recognized by pathologists even with routine histological sections staining with hematoxylin and eosin,

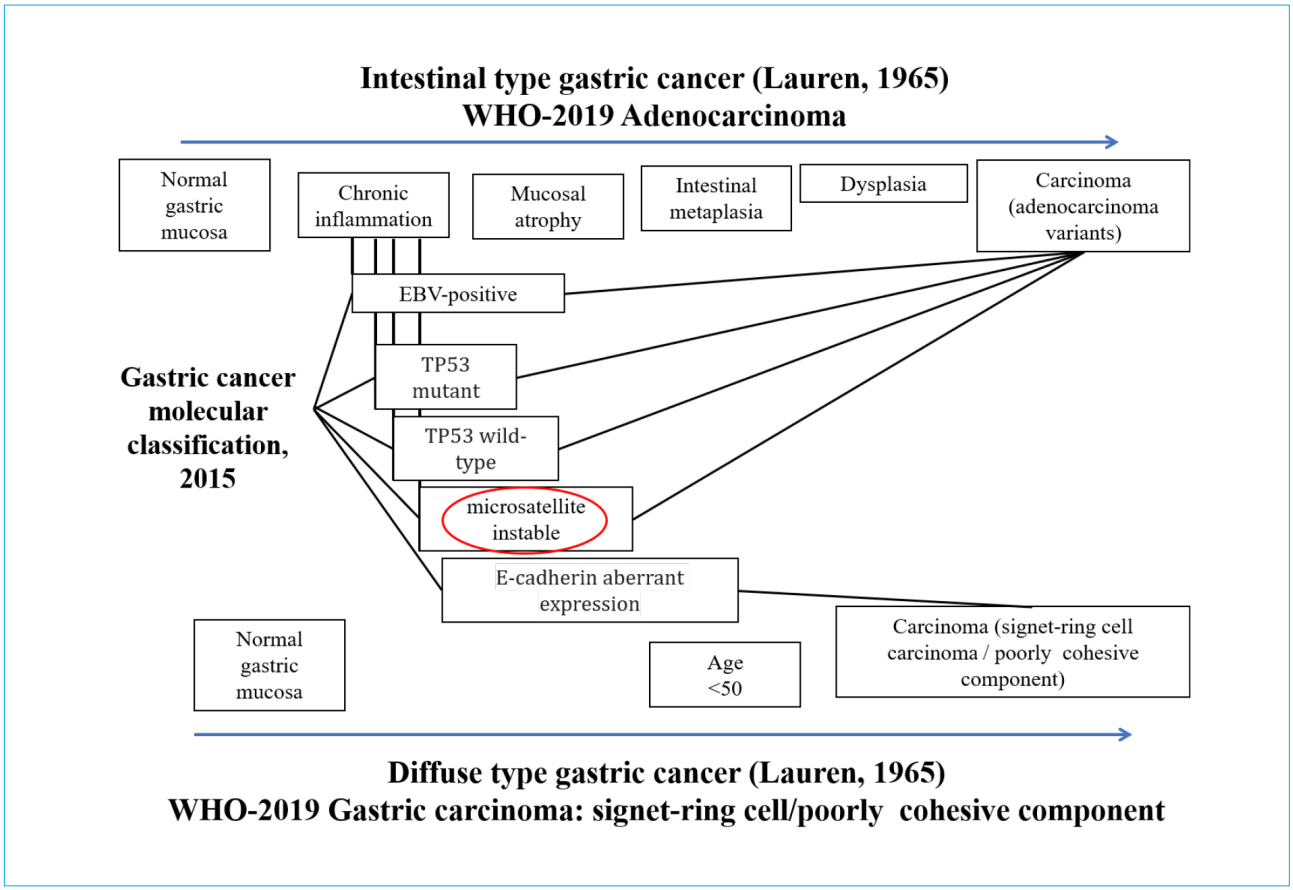


Figure 4. Classification of gastric cancer. Molecular genetic definitions are correlated with classical histological forms: intestinal type gastric cancer and diffuse type gastric cancer (according to P.A. Lauren, 1965) [26]

Рисунок 4. Классификация рака желудка. Молекулярно-генетические дефиниции соотнесены с классическими гистологическими формами: рак желудка кишечного типа и рак желудка диффузного типа (по P.A. Lauren, 1965 г.) [26]

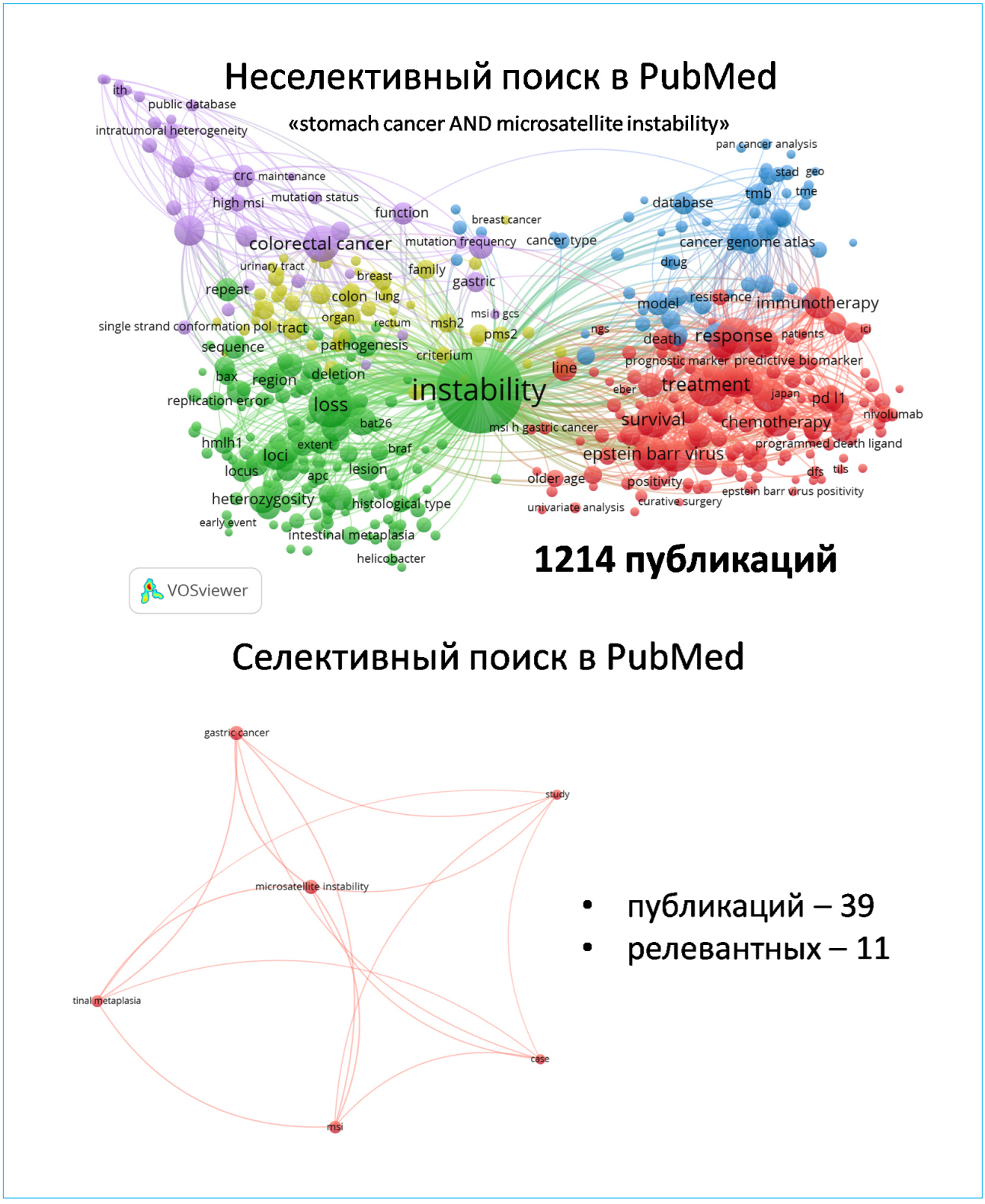


Figure 5. PubMed search query reflecting the pool of publications for the queries “gastric cancer and microsatellite instability” (left) and “precancerous changes in the gastric mucosa/intestinal metaplasia/atrophy and microsatellite instability” (right)

Рисунок 5. Поисковый запрос в системе PubMed с использованием программы VOSviewer, отражающий пул публикаций по запросам «рак желудка и микросателлитная нестабильность» (слева) и «предраковые изменения слизистой оболочки желудка / кишечная метаплазия/атрофия и микросателлитная нестабильность» (справа)

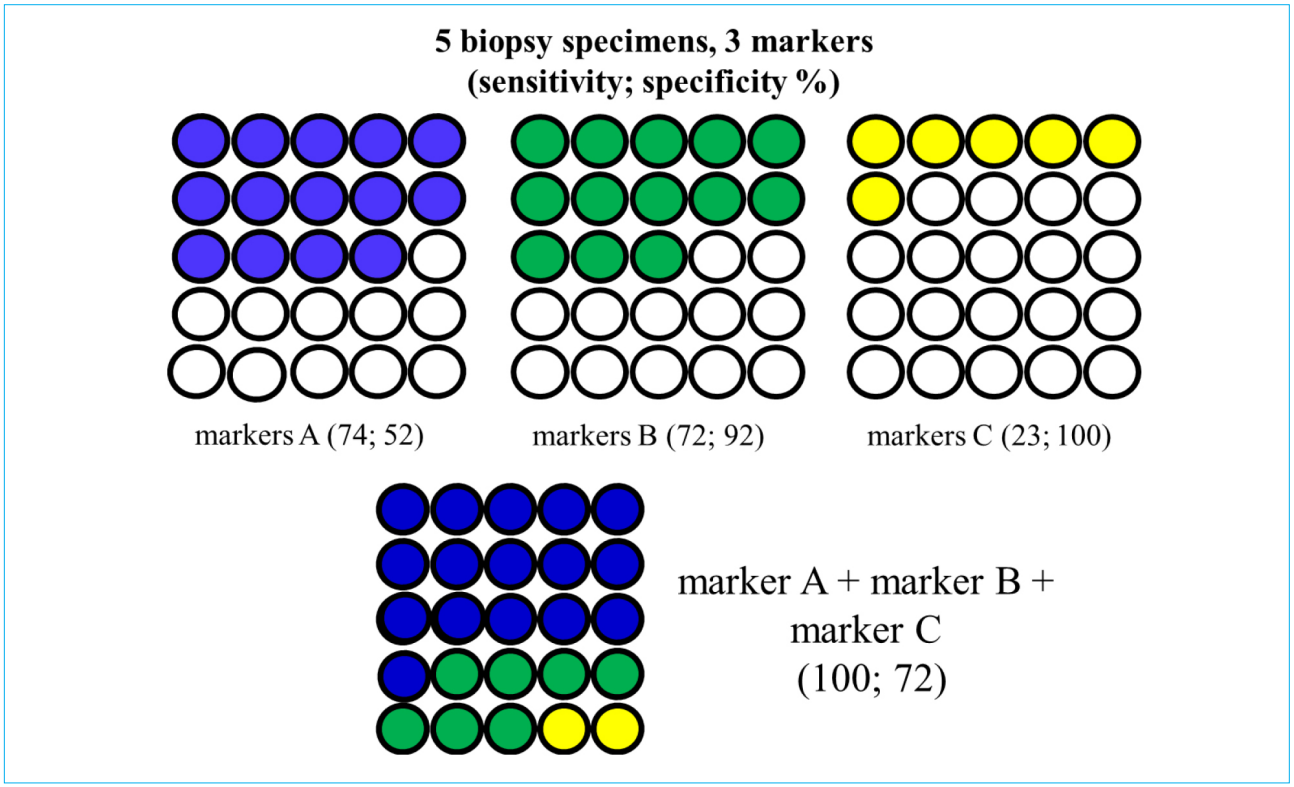


Figure 6. Model of a decision support system in the diagnosis of dysplasia (intraepithelial neoplasia) of the gastric mucosa

Рисунок 6. Модель системы поддержки принятия решений в диагностике дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) слизистой оболочки желудка

as well as nuclear immunohistochemical label in the GM epithelium, there is insufficient information on the predictive value of such a finding.

But what about the role of pronounced GM precancerous lesions in the gastric mucosa, namely dysplasia (intraepithelial neoplasia)? After all, it would be natural to assume that the further we move along the cascade of precancerous changes, the higher the level of genomic instability becomes and the more likely MSI can be detected — and therefore, the more likely it can be used as a predictor of gastric cancer development risk.

The situation is complicated by the difficulty of detecting the GM dysplasia (intraepithelial neoplasia) morphological phenomenon. Histological criteria for its diagnosis are cumbersome and difficult to apply for everyday diagnostics (Table). Additional confusion is caused by the presence of a diagnostic category «indefinite for dysplasia» which is actually a reflection of the epithelium regenerative transformation due to the persistent inflammation.

In these terms the use of an additional marker may be appropriate not even from the point of view of gastric cancer prediction, but from a diagnostic standpoint. After all, the probability of the MSI presence in specimens indefinite for dysplasia is minimal because of its biological meaning whereas in truly neoplastic processes (low and high-grade dysplasia) a high level of MSI is expected.

However, in our pilot study the percentage of MMR-deficient cases among diagnostic observations was low, which does not allow us to consider MSI as a predictive marker that could be used by itself. However, the study of MMR system proteins along with other markers included in the general panel may potentially have high sensitivity and specificity and be applicable (Fig. 6).

Conclusion

Microsatellite instability is a common phenomenon registered in gastric cancer. At the same time, the detection of MMR deficiency and microsatellite instability in the gastric mucosa severe precancerous lesions indicates that its detection has possible diagnostic and predictive role. The detection of microsatellite instability in dysplasia (intraepithelial neoplasia) only in some cases does not allow us to consider MSI status as the only marker of carcinogenesis but makes it possible to recommend its use within a panel of biomarkers aimed to support the decision-making of a pathologist in the alternative of "indefinite for dysplasia" or "definite dysplasia — obligate precancer" which requires verification using a large array of data at sequentially traced stages of the Correa cascade.

References / Литература

1. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред.* Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds.* Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moskow: Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen of the Ministry of Health of the Russian Federation — Branch of the National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of Russia, 2022. (In Russ.)].
2. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред.* Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [*Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds.* The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Moskow: Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen of the Ministry of Health of the Russian Federation — Branch of the National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of Russia, 2022. (In Russ.)].
3. *Cenitagoya G.F., Bergh C.K., Klinger-Roitman J.* A prospective study of gastric cancer. 'Real' 5-year survival rates and mortality rates in a country with high incidence. *Dig Surg*. 1998;15(4):317–22. DOI: 10.1159/000018645
4. *Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., et al.* ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
5. *Fujiwara T., Stolker J.M., Watanabe T., Rashid A., Longo P., Eshleman J.R., et al.* Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol*. 1998;153(4):1063–78. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)65651-9
6. *Olave M.C., Graham R.P.* Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer*. 2022;61(6):314–21. DOI: 10.1002/gcc.23015
7. *Blosse A., Lehours P., Wilson K.T., Gobert A.P.* Helicobacter: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter*. 2018;23 Suppl 1(Suppl 1):e12517. DOI: 10.1111/hel.12517
8. *Najjar S.R., Sahba N., Vahedi M., Reza M.S., Reza Z.M.* Association of intron and exon polymorphisms of p53 gene in Iranian patients with gastritis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6(Suppl 1):S45–51.
9. *Xinarianos G., Liloglou T., Prime W., Sourvinos G., Karachristos A., Gosney J.R., et al.* p53 status correlates with the differential expression of the DNA mismatch repair protein MSH2 in non-small cell lung carcinoma. *Int J Cancer*. 2002;101(3):248–52. DOI: 10.1002/ijc.10598
10. *Chitwood D.G., Wang Q., Elliott K., Bullock A., Jordana D., Li Z., et al.* Characterization of metabolic responses, genetic variations, and microsatellite instability in ammonia-stressed CHO cells grown in fed-batch cultures. *BMC Biotechnol*. 2021;21(1):4. DOI: 10.1186/s12896-020-00667-2
11. *Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г.* Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10): *Клинические рекомендации RPS3*.11(2018). М.: ООО «Практическая медицина», 2019. [*Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaya A.G.* Biopsy diagnostics of diseases of the digestive system (Class XI ICD-10): *Clinical guidelines RPS3*.11(2018). Moscow: LLC "Prakticheskaya meditsina", 2019. (In Russ.)].
12. *Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., Gasbarrini A., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group.* Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. Published online August 8, 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
13. *Мозговой С.И.* Алгоритм определения типа кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка с помощью комбинированных гистохимических методов. *Архив патологии*. 2009;71(4):46–7. [*Mozgovoy S.I.* Algorithm for the determination of the type of intestinal metaplasia of the gastric mucosa by combined histochemical procedures. *Arkhiv patologii*. 2009;71(4):46–7. (In Russ.)]
14. *Correa P.* Chronic gastritis: A clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(5):504–9.
15. *Correa P., Piazuelo M.B.* The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2–9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
16. *Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K.B.* Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219865. DOI: 10.1371/journal.pone.0219865
17. *Jaroenlapnopparat A., Bhatia K., Coban S.* Inflammation and gastric cancer. *Diseases*. 2022;10(3):35. DOI: 10.3390/diseases10030035
18. *Rugge M., Savarino E., Sbaraglia M., Bricca L., Malfertheiner P.* Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis*. 2021;53(10):1237–46. DOI: 10.1016/j.dld.2021.03.007
19. *Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas W.J., Naccarato A.G.* Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12571. DOI: 10.1111/hel.12571
20. *Rugge M., Genta R.M., Graham D.Y., Di Mario F., Vaz Coelho L.G., Kim N.* Real culprit or innocent bystander as a precancerous condition for gastric cancer. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016;65(5):721–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310846
21. *Sugano K., Moss S.F., Kuipers E.J.* Gastric intestinal metaplasia: Real culprit or innocent bystander as a precancerous condition for gastric cancer? *Gastroenterology*. 2023:165(6):1352–66e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.028

22. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9. DOI: 10.1038/nature13480
23. *Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., et al.* Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449–56. DOI: 10.1038/nm.3850
24. *The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds.* Digestive system tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. IARC, 2019.
25. *Данилова Н.В., Чайка А.В., Хомяков В.М., Олейникова Н.А., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г.* Микросателлитная нестабильность в раке желудка — предиктор благоприятного прогноза. *Архив патологии*. 2022;84(6):5–15. [*Danilova N.V., Chayka A.V., Khomyakov V.M., Oleynikova N.A., Andreeva Yu.Yu., Polushkina T.V.* Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of a favorable prognosis. *Arkhiv Patologii*. 2022;84(6):5–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol2022840615
26. *Setia N., Agoston A.T., Han H.S., Mullen J.T., Duda D.G., Clark J.W., et al.* A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol*. 2016;29(7):772–84. DOI: 10.1038/modpathol.2016.55
27. *Graham D.Y. Helicobacter pylori* update: Gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148(4):719–31.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040
28. *Persson C., Canedo P., Machado J.C., El-Omar E.M., Forman D.* Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):259–70. DOI: 10.1093/aje/kwq370
29. *Dincă A.L., Meliț L.E., Mărginean C.O.* Old and new aspects of *H. pylori*-associated inflammation and gastric cancer. *Children* (*Basel*). 2022;9(7):1083. DOI: 10.3390/children9071083
30. *Sharafutdinov I., Tegtmeyer N., Linz B., Rohde M., Vieth M., Tay A.C., et al.* A single-nucleotide polymorphism in Helicobacter pylori promotes gastric cancer development. *Cell Host Microbe*. 2023;31(8):1345–58.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2023.06.016
31. *Kim Y.I., Kook M.C., Cho S.J., Lee J.Y., Kim C.G., Joo J., et al.* Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter*. 2017;22(6). DOI: 10.1111/hel.12442
32. *Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al.* Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
33. *Li B., Liu H.Y., Guo S.H., Sun P., Gong F.M., Jia B.Q.* Microsatellite instability of gastric cancer and precancerous lesions. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21138–44.
34. *Watari J., Moriichi K., Tanabe H., Kashima S., Nomura Y., Fujiya M., et al.* Biomarkers predicting development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection: An analysis of molecular pathology of *Helicobacter pylori* eradication. I*nt J Cancer*. 2012;130(10):2349–58. DOI: 10.1002/ijc.26275
35. *Hu G., Qin L., Zhang X., Ye G., Huang T.* Epigenetic silencing of the MLH1 promoter in relation to the development of gastric cancer and its use as a biomarker for patients with microsatellite instability: A systematic analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2018;45(1):148–62. DOI: 10.1159/000486354
36. *Leung W.K., Kim J.J., Kim J.G., Graham D.Y., Sepulveda A.R.* Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol.* 2000;156(2):537–43. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64758-X

Information about the authors

Alexei V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: ogmapath@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8607-7831

Vyacheslav A. Rubtsov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: rubtsov.omgmu@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1834-3629

Maria N. Parygina* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: mariyakern@gmail.com;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8006-3260

Сведения об авторах

Кононов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ogmapath@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8607-7831

Рубцов Вячеслав Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rubtsov.omgmu@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1834-3629

Парыгина Мария Николаевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mariyakern@gmail.com;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8006-3260

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Anna G. Shimanskaya — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: shimansckaya.anna@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0949-8709

Шиманская Анна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shimansckaya.anna@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0949-8709

Sergei I. Mozgovoi — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: simozgovoy@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7200-7082

Мозговой Сергей Игоревич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: simozgovoy@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7200-7082

Elena G. Pomorgailo — Dr. Sci. (Biol.), Docnet, Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: elenapom@bk.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9857-1674

Поморгайло Елена Геннадьевна — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: elenapom@bk.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9857-1674

Marina V. Markelova — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: marina.markelova@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0316-4153

Маркелова Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: marina.markelova@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0316-4153

Yulia A. Fedotova — Senior Lecturer at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: fya78@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2549-3679

Федотова Юлия Александровна — старший преподаватель, кафедра патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: fya78@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2549-3679

Submitted: 31.01.2024 Accepted: 26.04.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 31.01.2024 Принята: 26.04.2024 Опубликована: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74
УДК 616.36-003.826-037:616.34-008.9

CC BY NC ND

Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Цао Синьлу, О.Ю. Зольникова*, Р.В. Масленников, Е.А. Полуэктова, Е.Л. Буеверова, М.С. Решетова, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

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

Цель: изучение метаболической активности микробиоты кишечника в зависимости от стадии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП).
Материалы и методы. В исследование включены 85 пациентов с МАЖБП (27 пациентов со стеатозом без стеатогепатита и фиброза, 42 пациента со стеатогепатитом, 16 пациентов с циррозом в исходе МАЖБП, класс А–В по шкале Чайлда — Пью) и 20 здоровых людей, составивших контрольную группу. Уровень и спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) определяли методом газожидкостной хроматографии.
Результаты. Было установлено, что у больных МАЖБП на стадии стеатоза и цирроза печени отмечаются однонаправленные изменения метаболической активности микробиоты кишечника. Установлено снижение абсолютных концентраций КЦЖК: их общего содержания, уровня ацетата, пропионата, бутирата, снижение уровня изокислот. В профилях КЦЖК выявлено повышение доли ацетата и снижение долей пропионата и бутирата. При этом изменения названных параметров КЦЖК усугубляются при прогрессии в цирроз печени. На стадии стеатогепатита мы выделили две подгруппы пациентов с разным уровнем метаболической активности микробиоты. Пациенты, у которых метаболизм микробиоты в отношении производства КЦЖК был высок, имели, соответственно, повышенный уровень КЦЖК. И, напротив, пациенты, у которых метаболическая активность микробиоты была снижена, характеризовались неуклонным снижением КЦЖК и прогрессией заболевания в цирроз печени. В исследовании мы показали обратную корреляционную зависимость расчетных прогностических индексов NFS и FIB-4, значений эластографии с общим уровнем КЦЖК, уровнем ацетата, пропионата, бутирата. Таким образом, снижение содержания КЦЖК для пациентов с МАЖБП можно рассматривать как прогностический маркер неблагоприятного течения заболевания печени.
Ключевые слова: МАЖБП, цирроз печени, короткоцепочечные жирные кислоты, микробиота кишечника, ось «кишка — печень»
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цао С., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Буеверова Е.Л., Решетова М.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):64–74. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74

Metabolic Profiles of the Gut Microbiota in Patients with Different Stages of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease

Xinlu Cao, Oksana Yu. Zolnikova*, Roman V. Maslennikov, Elena A. Poluektova, Elena L. Bueverova, Maria S. Reshetova, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin
I.M. Sechenov First Moscow University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: to study the metabolic activity of the intestinal microbiota depending on the stage of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD).
Materials and methods. The study included 85 patients with MAFLD (27 patients with steatosis without steatohepatitis and fibrosis, 42 patients with steatohepatitis, 16 patients with cirrhosis as an outcome of MAFLD,

Child — Pugh class A–B) and 20 healthy people who formed the control group. The level and spectrum of short-chain fatty acids (SCFA) were determined by gas-liquid chromatography.
Results. It was found that patients with MAFLD at the stage of steatosis and cirrhosis of the liver have unidirectional changes in the metabolic activity of the intestinal microbiota. We established a decrease in the absolute concentrations of SCFA — their total content, the level of acetate, propionate, butyrate, a decrease in the level of isoacids. The SCFA profiles showed an increase in the proportion of acetate and a decrease in propionate and butyrate. Moreover, changes in the named parameters of SCFAs are aggravated with progression to liver cirrhosis. At the stage of steatohepatitis, we identified two subgroups of patients with different levels of metabolic activity of the microbiota. Patients whose microbiota metabolism for SCFA production was high had correspondingly elevated SCFA levels. And, on the contrary, patients in whom the metabolic activity of the microbiota was reduced were characterized by a steady decrease in SCFAs and disease progression to liver cirrhosis. In the study, we showed an inverse correlation between the calculated prognostic indices of NFS and FIB-4, elastography values with the total level of SCFA, the level of acetate, propionate, butyrate. Thus, a decrease in the content of SCFA for patients with MAFLD can be considered as a prognostic marker of an unfavorable course of liver disease.
Keywords: MAFLD, liver cirrhosis, short-chain fatty acids, gut microbiota, gut-liver axis
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Cao X., Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Bueverova E.L., Reshetova M.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Metabolic Profiles of the Gut Microbiota in Patients with Different Stages of Metabolism Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):64–74. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74

Введение

Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП) — одна из наиболее распространенных форм хронических заболеваний печени в мире. Спектр МАЖБП отхватывает заболевания от стеатоза и стеатогепатита до цирроза печени (ЦП) [1–7]. На сегодняшний день МАЖБП рассматривается как мультифакторное заболевание, одним из компонентов которого выступает нарушение состава микробиоты человека. Как известно, микробиота желудочно-кишечного тракта взаимодействует с печенью через ось «микробиота — кишка — печень». В этом взаимодействии принимают участие не только бактерии и иммунные клетки, активированные бактериями, но и бактериальные метаболиты, наиболее распространенными и изученными из которых являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК): ацетат, пропионат, бутират [8–12]. Они образуются в результате бактериальной ферментации неперевариваемых углеводов в кишечнике. Будучи одним из важных источников энергии, КЦЖК играют жизненно важную роль в трофологическом обеспечении эпителия кишечника, энергетическом обмене и регуляции многих физиологических функций организма человека [3, 5–10].

Между КЦЖК и патофизиологией МАЖБП установлена взаимосвязь [6–14]. Обсуждается, что механизм воздействия измененной микробиоты при МАЖБП может быть реализован как путем воздействия на гомеостаз глюкозы и обмен липидов, так и путем индукции и поддержания воспалительного процесса в печени, что может влиять на темпы прогрессирования МАЖБП от стеатоза до ЦП [5–11]. Кроме того, дисбиоз кишечника и изменение продукции КЦЖК приводят к повышенной проницаемости эпителия, эндотоксемии, инсулинорезистентности, системному воспалению и рассматриваются в качестве одного из факторов, приводящих к ожирению [2–13]. В нашем предыдущем исследовании мы показали, что при МАЖБП на стадии стеатогепатита высокий уровень КЦЖК ассоциирован с низким уровнем фиброза печени у данной категории больных [14].

Цель исследования: проследить, как меняется уровень КЦЖК при переходе из группы стеатоза без стеатогепатита и фиброза в группу стеатогепатита с высоким и низким уровнем КЦЖК и далее в стадию ЦП.

Материалы и методы

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) № 01-22 от 24.01.2022 г. Исследование проводилось в период с 10.12.2022 по 25.03.2023 г. Диагноз устанавливался на основании исследования печени, данных биопсии или сочетания клинических, лабораторных и инструментальных данных [11–13].

В исследование были включены пациенты в возрасте от 18 до 75 лет. Диагноз МАЖБП устанавливали при выявлении жировой дистрофии печени по данным эластометрии; при наличии признаков метаболических нарушений (уровень глюкозы в крови натощак — 5,6–6,9 ммоль/л; глюкозотолерантный тест (уровень глюкозы через 2 часа в крови) — 7,8–11,0 ммоль/л; гликированный гемоглобин (HbA1c) — 5,7–6,4 % или триацилглицерин ≥ 1,70 ммоль/л; липопротеины высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 и < 1,3 ммоль/л для мужчин и женщин соответственно) [12] и при исключении иных причин поражения печени, в том числе

при отрицании употребления алкоголя в гепатотоксических дозах (допускалось < 30 г этанола в день для мужчин и < 20 г в день для женщин) в течение не менее 3 мес. Для исключения другой этиологии заболеваний печени всем больным было проведено исследование на наличие маркеров вирусного гепатита (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc-total, Anti-HBe, Anti-HBs, Anti-HCV-total, Anti-HAV-IgM, Anti-HAV-IgG), маркеров аутоиммунного гепатита (ANA, SMA и anti-LKM1), а также гемохроматоза (насыщение трансферрина железом) и болезни Вильсона (уровень церулоплазмина, кольца Кайзера — Флейшера, суточное количество меди в моче, уровень свободной меди в плазме крови). При положительном результате данных тестов пациенты были исключены из исследования.

В исследование не включали пациентов, которые в течение последних 3 месяцев принимали препараты, влияющие на состав кишечной микробиоты (пробиотики, пребиотики, антибиотики, прокинетики и ингибиторы протонной помпы), а также имеющих сопутствующие заболевания, при которых наблюдается изменение состава и метаболической функции кишечной микробиоты (кроме сахарного диабета, гипертонической болезни и гиперурикемии у пациентов с МАЖБП).

Нормальный уровень КЦЖК в кале определяли исходя из результатов группы контроля, которая участвовала в нашем предыдущем опубликованном исследовании [15]. Группу контроля составили здоровые добровольцы, не предъявляющие жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта, без сопутствующих заболеваний дыхательной, мочевыделительной, эндокринной, сердечно-сосудистой систем и онкологических заболеваний, обратившиеся в клинику для проведения профилактического осмотра. Испытуемые контрольной группы не употребляли препараты, влияющие на микробиоту кишечника.

Включены 85 пациентов с МАЖБП: 27 пациентов со стеатозом без стеатогепатита и фиброза, 42 пациента со стеатогепатитом, 16 пациентов с циррозом в исходе МАЖБП, класс А–В по Чайлду — Пью и 20 здоровых людей из контрольной группы. Зная о том, что у пациентов на стадии стеатогепатита уровень КЦЖК меняется разнонаправленно [14], мы сочли необходимым выделить их в отдельные подгруппы: стеатогепатит с высоким уровнем КЦЖК (n = 24) и стеатогепатит с низким уровнем КЦЖК (n = 18).

Образцы кала были собраны у всех участников исследования, хранились при температуре –80 °C до дальнейшего анализа. Анализ КЦЖК в образцах фекалий проводился при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии. Методика проведения анализа описана нами ранее [15].

Измерения жесткости печени и жировую инфильтрацию печени определяли с помощью Fibroscan (iLivTouch FT 100, Wuxi Hisky Company, Китай). Оценка стеатометрии и эластометрии печени была проведена последовательно всем пациентам с использованием датчиков M и XL в одной и той же точке измерения [14]. Значения контролируемого параметра затухания (controlled attenuation parameter, CAP), используемые для определения наличия и степени стеатоза, соответствующего стадиям S0 (стеатоз < 10 %), S1 (стеатоз от 10 до < 33 %, легкий) и S2 (стеатоз от 33 до < 66 %, умеренный), составляли более 248, 268 и 280 дБ/м соответственно, тогда как показатель CAP > 280 дБ/м свидетельствовал о стадии S3 (стеатоз ≥ 66 %, выраженный). Жесткость печени выражали средним значением из 10 измерений (в кПа), выполненных на глубине от 25 до 65 мм. Пороговым значением для определения наличия фиброза была жесткость печени > 7,6 кПа.

Статистическая обработка данных была проведена с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Данные представлены как медиана с межквартильным размахом. Значимость различий между двумя группами оценивалась методом Манна — Уитни. Различия категориальных переменных определяли точным критерием Фишера. Корреляционный анализ выполнялся методом Спирмена. При вероятности совершить ошибку первого рода p < 0,05 различия считались значимыми.

Результаты

Нами учитывались следующие показатели группы контроля: возраст, лет — 56 [52–59]; мужчины/женщины — 9/11; общее содержание КЦЖК, мг/г — 10,2 [9,76–10,7]; содержание ацетата (C2), мг/г — 5,87 [5,65–6,04]; содержание пропионата (C3), мг/г — 1,77 [1,70–1,83]; содержание бутирата (C4), мг/г — 1,69 [1,66–1,77]; содержание изокислот (Cn), мг/г — 0,62 [0,59–0,64]; доля ацетата, % — 61,8 [56,0–67,5]; доля пропионата, % — 19,1 [8,7–19,8]; доля бутирата, % — 7,1 [15,3–21,0], доля изокислот, % — 5,9 [5,8–6,0], отношение суммарного содержания изомеров к кислотам (ИзоCn/Cn) — 0,07 [0,07–0,07]. Группа контроля и общая группа пациентов не отличались по полу и возрасту (p > 0,05).

Среди пациентов группа с ЦП была несколько старше. Уровень общего билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и глюкозы сыворотки крови были выше у пациентов с ЦП, чем у людей со стеатозом и стеатогепатитом. Уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности, мочевой кислоты, альбумина, гемоглобина и тромбоцитов были, соответственно, значимо ниже. Значение аланинаминотрансферазы (АЛТ) было выше при циррозе печени и стеатогепатите в сравнении со стеатозом. Статистически значимых различий в значениях триглицеридов у пациентов двух групп не выявлено (табл. 1).

У пациентов со стеатозом, стеатогепатитом с низким уровнем КЦЖК и ЦП были снижены фекальные уровни КЦЖК: ацетата, пропионата

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с метаболически ассоциированными заболеваниями печени

Table 1. Main characteristics of patients with metabolic dysfunction-associated liver diseases

	Стеатоз ***Steatosis*** **(*n* = 27)**	**НАСГ с высоким уровнем КЦЖК** ***NASH with high SCFA*** **(*n* = 24)**	**НАСГ с низким уровнем КЦЖК** ***NASH with low SCFA*** **(*n* = 18)**	**Цирроз печени** ***Liver cirrhosis*** **(*n* = 16)**
Возраст, годы *Age, years*	52 [47–58]	50 [46–60]#	54 [52–60,3]&	60 [54–65]□
Мужчины/Женщины *Male/Female*	11/16	13/11	4/14	6/10
Индекс массы тела, кг/м^2 *Body mass index, kg/m^2*	29,7 [28,4–32,1]*	33,8 [30,3–36,7]	31,4 [29,1–33,2]	32,1 [30,7–33,1]□
Окружность талии, см *Waist circumference, cm*	106 [103–111]*	115 [107–120]	111 [103–116]	118 [116–124]▪□□
Общий холестерин, ммоль/л *Total cholesterol, mmol/L*	5,7 [5,2–6,0]**	4,9 [4,3–5,2]	5,5 [5,3–5,7]	4,4 [3,7–5,2]▪□
ЛПВП, ммоль/л *HDL, mmol/L*	1,2 [1,1–1,3]**	0,92 [0,89–0,99]#	0,97 [0,82–1,04]&&	1,1 [0,9–1,3]▪
ЛПНП, ммоль/л *LDL, mmol/L*	4,0 [3,3–4,2]**	3,2 [2,8–3,5]	3,7 [3,6–3,9]	2,7 [2,0–3,3]▪□
Триглицериды, ммоль/л *Triglycerides, mmol/*L	1,69 [1,60–2,33]	1,84 [1,61–2,36]	1,9 [1,5–2,3]	2,14 [1,65–2,65]
Мочевая кислота *Uric acid*	323 [293–353]	323 [300–382]##	370 [356–428]&&	247 [217–274]▪▪□□
Глюкоза, ммоль/л *Glucose, mmol/L*	5,4 [5,1–6,0]	5,4 [4,7–6,0]#	5,47 [5,50–5,60]	6,7 [5,8–8,1]▪□
FIB-4	0,95 [0,85–1,05]	0,94 [0,69–1,25]##	1,65 [1,36–3,16]&&	3,18 [2,04–4,81]▪□□
NFS	–2,15 [–2,44–1,93]	–1,88 [–3,16–0,97]##	–0,89 [–1,30–0,14]&&	0,62 [–0,05–1,48]▪▪□□
Жесткость печени, кПа *Liver stiffness, kPa*	8,70 [8,10–9,50]	7,84 [6,62–9,36]##	11,54 [10,46–13,33]&&	16,80 [16,15–18,25]▪▪□□
Общий белок, г/л *Total protein, g/L*	70,0 [69,0–72,0]	70,7 [68,8–73,9]	74 [72–74]&&	70,5 [67,5–76,5]
Альбумин, г/л *Albumin, g/L*	43,0 [42,3–43,7]	44,2 [41,8–45,4]##	44 [43–45]	37,1 [34,2–40,8]▪▪□□
Общий билирубин, мкмоль/л *Total bilirubin, umol/L*	16,6 [12,4–21,9]*	12,5 [10,9–15,7]#	9,96 [10,02–10,15]&&	20,2 [13,6–27,4]▪▪
АЛТ, Ед./л *ALT, U/L*	23 [20–24]**	49 [36–55]	48 [38–82]&&	42 [31–78]□□
АСТ, Ед./л *AST, U/L*	24 [22–25]**	31 [30–34]##	38 [33–50]&&	49 [43–70]▪□□
ГГТ, Ед./л *GGT, U/L*	31 [24–42]*	48 [33–57]#	30 [26–35]	60 [53–68]▪▪□□
Щелочная фосфатаза, Ед./л *Alkaline phosphatase, U/L*	85 [73–93]*	74 [69–83]	83 [73–90]	91 [70–105]
С-реактивный белок, мг/л *C-reactive protein, mg/L*	3,3 [2,8–4,0]	2,7 [1,2–5,3]	3,2 [2,5–3,8]	2,5 [1,7–4,4]
Гемоглобин, г/л *Hemoglobin, g/L*	142 [138–145]	144 [136–152]##	140 [137–145]	130 [124–138]▪□□
Лейкоциты, 10^9/л *Leukocytes, 10^9/L*	6,0 [5,8–7,0]	6,8 [5,8–7,8]#	6,8 [6,0–7,7]	5,8 [4,6–6,2]▪
Тромбоциты, 10^9/л *Thrombocytes, 10^9/L*	273 [253–310]	294 [256–336]##	192 [170–223]&&	147 [103–180]▪□□

Примечание: НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; FIB-4 — индекс фиброза-4; NFS (NAFLD fibrosis score) — шкала фиброза при НАЖБП; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза; * — < 0,001, ** — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК», # — < 0,001, ## — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК»; & — < 0,001, && — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; ■ — < 0,001, ■■ — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; □ — < 0,001, □□ — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «Цирроз печени».

Note: NASH — non-alcoholic steatohepatitis; SCFA — short-chain fatty acids; HDL — high-density lipoprotein; LDL — low-density lipoprotein; FIB-4 — fibrosis index-4; NFS — NAFLD fibrosis score; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transpeptidase; * — < 0.001, ** — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “NASH with high SCFA”, # — < 0.001, ## — < 0.05 when comparing “Liver cirrhosis” vs. “NASH with high SCFA”; & — < 0.001, && — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “NASH with low SCFA”; ■ — < 0.001, ■■ — < 0.05 when comparing “Liver cirrhosis” vs. “ NASH with low SCFA”; □ — < 0.001, □□ — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “Liver cirrhosis”.

Таблица 2. Абсолютное и относительное содержание КЦЖК у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени

Table 2. Absolute and relative content of SCFAs in patients with different stages of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

	Стеатоз **Steatosis** **(*n* = 27)**	**НАСГ с высоким уровнем КЦЖК** ***NASH with high SCFA*** **(*n* = 24)**	**НАСГ с низким уровнем КЦЖК** ***NASH with low SCFA*** **(*n* = 18)**	**Цирроз печени** ***Liver cirrhosis*** **(*n* = 16)**
Общее содержание КЦЖК, мг/г *Total SCFA content, mg/g*	6,00 [4,59–7,41]** //	15,36 [13,56–18,09]## //	4,67 [3,36–5,81]& //	3,20 [2,13–4,22]■ □□ //
Ацетат (С2), мг/г *Acetate (C2), mg/g*	3,58 [2,75–5,27]** //	9,32 [7,90–11,02]## //	2,72 [2,07–3,30]& //	2,12 [1,03–2,28]■ □□ //
Пропионат (С3), мг/г *Propionate (C3), mg/g*	0,90 [0,61–1,17]** //	2,76 [2,25–3,54]## //	0,87 [0,61–1,32]//	0,58 [0,46–0,81]■ □ //
Бутират (С4), мг/г *Butyrate (C4), mg/g*	0,80 [0,65–0,99]**//	2,49 [1,77–3,14]## //	0,66 [0,43–0,82]//	0,35 [0,28–0,48]■ □□ //
Изокислоты (Cn), мг/г *Isoacids (Cn), mg/g*	0,39 [0,26–0,45]* //	0,57 [0,31–0,75]#	0,23 [0,17–0,31]& //	0,23 [0,21–0,31]■ //
Доля ацетата, % *Fraction of acetate, %*	71,1 [65,5–77,6]* /	65,5 [62,5–67,6]	65,4 [62,8–67,1]&	62,8 [56,3–66,8]□□
Доля пропионата, % *Fraction of propionate, %*	16,6 [15,0–19,6]* /	18,5 [16,7–21,6]	20,5 [17,7–23,1]&	22,7 [19,8–26,3]□□ /
Доля бутирата, % F*raction of butyrate, %*	14,3 [13,3–22,7]/	16,1 [14,1–18,9]	14,3 [12,8–15,5]//	12,9 [11,3–15,0]/
Доля изокислот, % *Fraction of isoacids, %*	6,8 [5,4–7,4]** /	3,8 [1,8–5,6]## //	5,0 [3,7–6,2]& /	8,2 [7,4–10,0]■■ □□ //
ИзоCn/Cn *IsoCn/Cn*	0,46 [0,29–0,52]* //	0,19 [0,10–0,44]# //	0,35 [0,30–0,38]& //	0,08 [0,07–0,11]■■ □□ //

Примечание: НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ** — < 0,001, * — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК»; ## — < 0,001, # — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК»; && — < 0,001, & — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; ■■ — < 0,001, ■ — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; □□ — < 0,001, □ — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «Цирроз печени»; // — < 0,001, / — < 0,05 при сравнении с группой контроля.

Note: NASH — non-alcoholic steatohepatitis; SCFA — short-chain fatty acids; ** — < 0.001, * — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “NASH with high SCFA”; ## — < 0.001, # — < 0.05 when comparing “Cirrhosis” vs. “NASH with high SCFA”; && — < 0.001, & — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “NASH with low SCFA”; ■■ — < 0.001, ■ — < 0.05 when comparing “Cirrhosis” vs. “NASH with low SCFA”; □□ — < 0.001, □ — < 0.05 when comparing “Steatosis” vs. “Liver cirrhosis”; // — < 0.001, / — < 0.05 when comparing with the control group.

и бутирата по сравнению со здоровыми людьми, и это снижение было более выраженным при наличии ЦП (табл. 2). В случае стеатогепатита с высоким уровнем КЦЖК уровни изучаемых параметров были, соответственно, выше.

Доля бутирата по сравнению со здоровыми лицами была снижена у всех пациентов, но не отличалась по мере прогрессирования заболевания. Относительная доля ацетата увеличена при стеатозе, а доля пропионата — при ЦП.

Уровень изокислот в фекалиях также был ниже по сравнению со здоровыми субъектами, и уменьшался при стеатогепатите с низким уровнем КЦЖК и ЦП. Доля изокислот преобладала у пациентов с ЦП в сравнении с остальными группами (табл. 2).

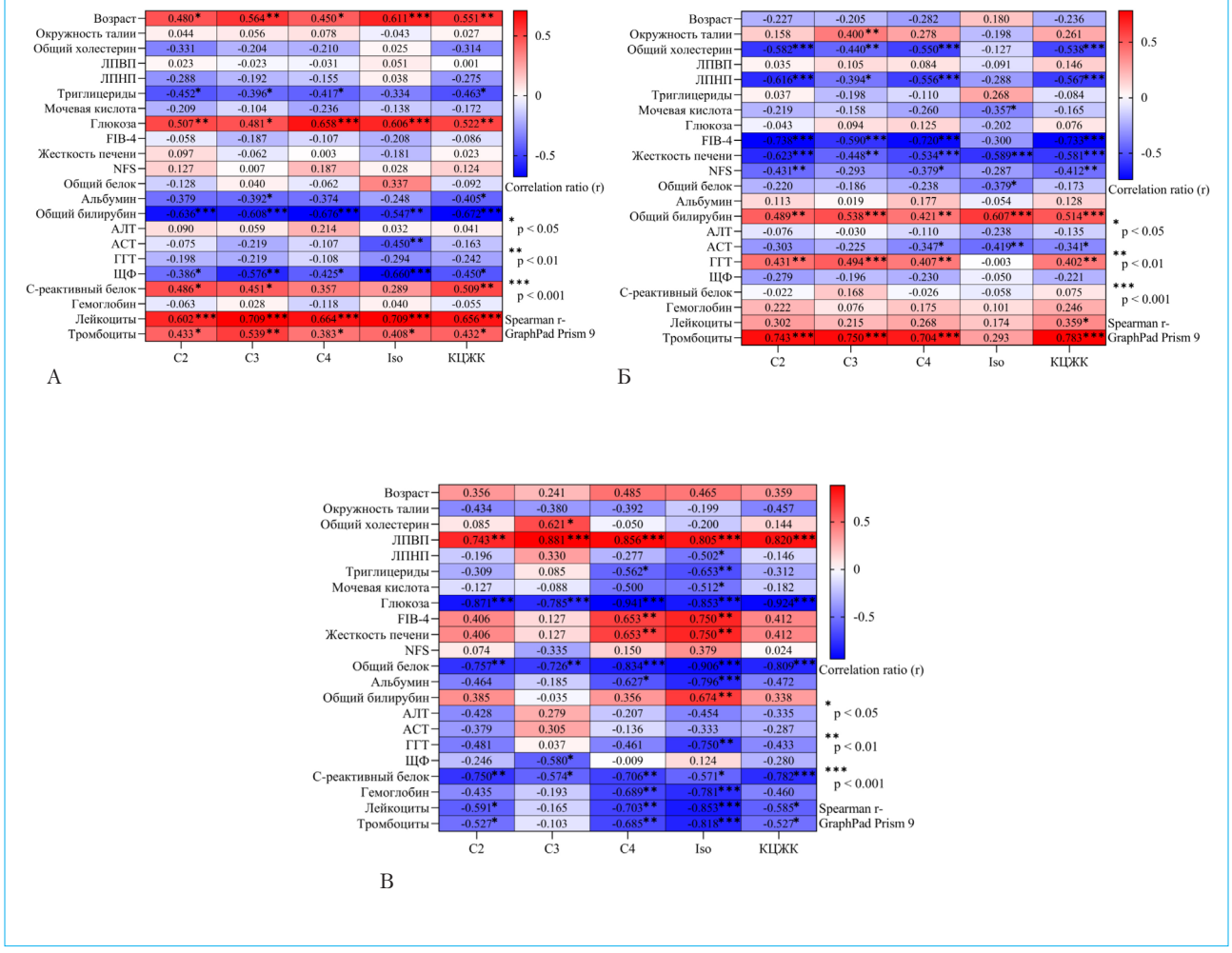


Рисунок 1. Корреляции абсолютных уровней ацетата (С2), пропионата (С3), бутирата (С4), изокислот (Iso) и общего количества КЦЖК в кале с основными клинико-лабораторными показателями пациентов со стеатозом (А), стеатогепатитом (Б), циррозом печени (В)

Figure 1. Correlations of absolute levels of acetate (C2), propionate (C3), butyrate (C4), isoacids (Iso) and total SCFA in feces with the main clinical and laboratory parameters of patients with steatosis (A), steatohepatitis (Б), and liver cirrhosis (B)

Уровень КЦЖК и их фракций имел прямые и обратные корреляционные связи с основными клинико-лабораторными характеристиками пациентов. Результаты корреляционного анализа приведены на рисунке 1.

Мы проанализировали взаимосвязь содержания КЦЖК с данными эластометрии, результаты представлены на рисунке 2.

Обсуждение

Патогенез МАЖБП сложен. На сегодняшний день обсуждается сочетанное действие множества различных факторов, детерминирующих возникновение МАЖБП, включая генетические, социальные, факторы окружающей среды и др. Важным моментом современного представления патогенеза МАЖБП является признание роли нарушений микробиоты кишечника [1–5, 10, 13, 15, 16, 17, 18, 19].

В этом исследовании мы изучали связь КЦЖК с тяжестью течения МАЖБП у пациентов с разными стадиями МАЖБП. Наши результаты показали, что у больных МАЖБП на стадии стеатоза и цирроза отмечаются однонаправленные изменения метаболической активности микробиоты кишечника. Установлено снижение абсолютных концентраций КЦЖК: их общего содержания, уровня ацетата, пропионата, бутирата, снижение изокислот. В профилях КЦЖК при стеатозе печени выявлено повышение доли ацетата, снижение — пропионата

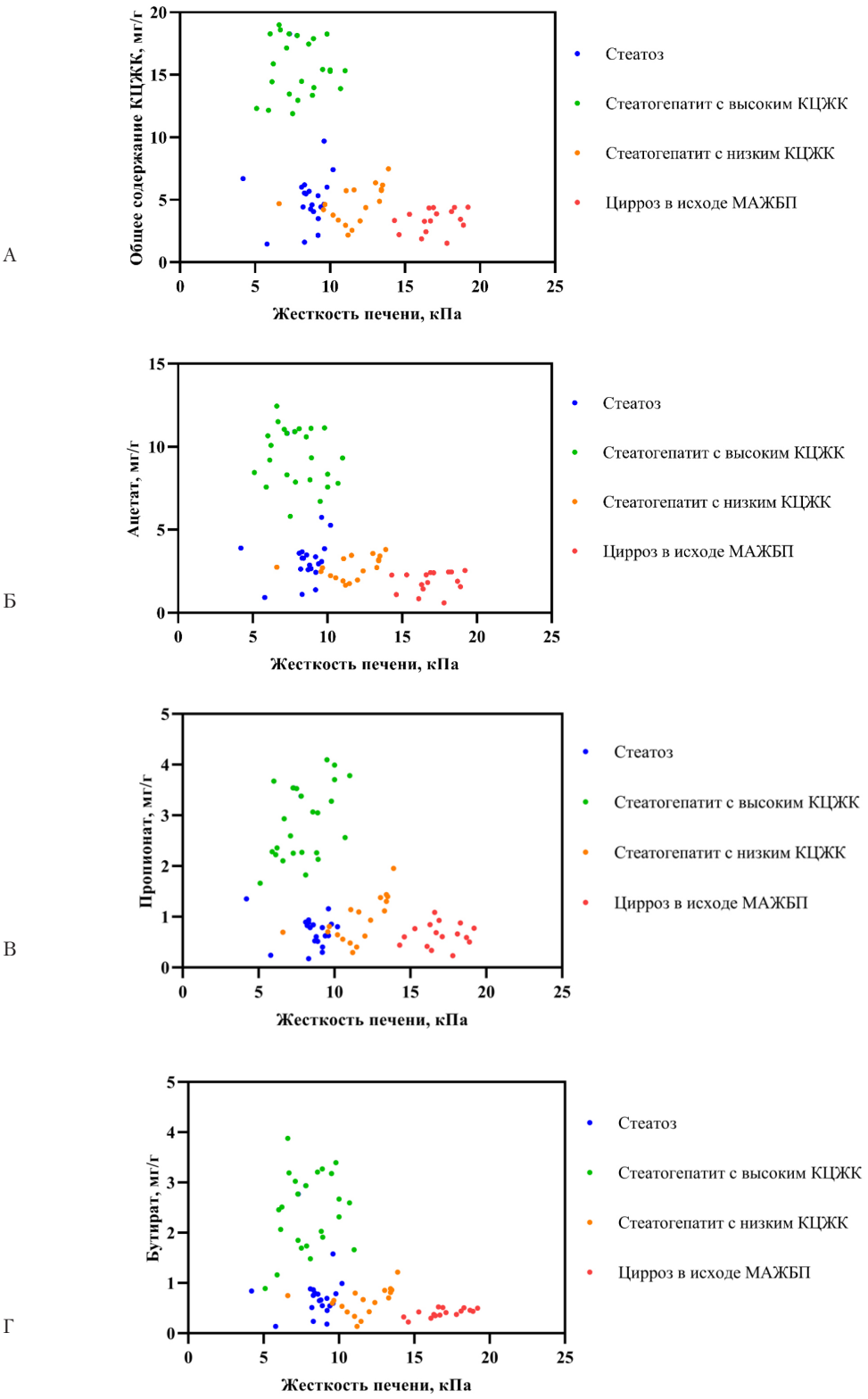


Рисунок 2. Корреляционные зависимости содержания КЦЖК (А), ацетата (Б), пропионата (В), бутирата (Г) с результатами эластометрии

Figure 2. Correlation dependences of the content of SCFA (А), acetate (Б), propionate (В), butyrate (Г) with the results of elastometry

и бутирата. У пациентов с ЦП увеличивается доля пропионата и снижается доля бутирата. Мы предполагаем, что это может быть как связано с изменением метаболической активности кишечной микробиоты, так и быть проявлением нарушения утилизации колоноцитами КЦЖК.

На наш взгляд, крайне важным в прогрессии МАЖБП является уровень КЦЖК на стадии стеатогепатита. И именно этот факт, вероятно, предопределяет дальнейшее течение заболевания и риск развития ЦП. Мы выделили две подгруппы пациентов с разным уровнем метаболической активности микробиоты. Пациенты, у которых метаболизм микробиоты в отношении производства КЦЖК был высок, имели, соответственно, повышенный уровень КЦЖК. И напротив, пациенты, у которых метаболическая активность микробиоты была снижена, характеризовались неуклонным снижением КЦЖК и прогрессией заболевания в цирроз печени. В исследовании мы показали обратную корреляционную зависимость расчетных прогностических индексов NFS и FIB-4, значений эластографии с общем уровнем КЦЖК, уровнем ацетата, пропионата, бутирата. Мы предполагаем, что снижение КЦЖК для пациентов с МАЖБП можно рассматривать как прогностический маркер неблагоприятного течения заболевания печени.

Наши данные подтверждают результаты исследований, в которых у лиц с МАЖБП определено изменение уровня КЦЖК [5, 7, 8, 20, 21]. R. Ganesan et al. опубликовали, что у пациентов со стеатозом печени уровни КЦЖК значительно ниже, включая ацетат (p = 0,03), бутират (p = 0,0008) и пропионат [22]. M. Rau et al. представили результаты исследования пациентов МАЖБП на стадии стеатогепатита. Отмечено, что пациенты с НАСГ характеризуются другим составом микробиоты кишечника с более высокими уровнями КЦЖК в фекалиях и более высоким содержанием бактерий *Fusobacteria* и *Fusobacteriaceae*, продуцирующих КЦЖК при МАЖБП [23]. По мнению авторов, эти изменения связаны с иммунологическими особенностями течения заболевания, а именно более низким уровнем покоящихся регуляторных Т-клеток (rTreg) ($CD4^+CD45RA^+CD25^{++}$) и более высоким соотношением Th17/rTreg в периферической крови пациентов с НАСГ [23]. Показана ассоциация снижения КЦЖК в кале с низким разнообразием микробиоты, высокой проницаемостью кишечника [24–27]. Установлена зависимость повышения уровня TNF-α и отрицательной корреляции с КЦЖК по мере прогрессирования МАЖБП [28].

В нашем исследовании мы определили изменение соотношения КЦЖК, в том числе снижение доли бутирата, что, на наш взгляд, играет критическую роль в прогрессировании МАЖБП. В литературе также описано, что противовоспалительная активность бутирата связана с подавлением липополисахарид-опосредованной экспрессии провоспалительных генов, появлением противовоспалительного фенотипа и индукцией апоптоза провоспалительных макрофагов. На молекулярном уровне эти клеточные явления опосредуются посредством влияния на AMP-активируемую протеинкиназу (AMPK), гистоновую деацетилазу (HDAC) и ядерный фактор транскрипции «каппа-би» (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB) [29].

Таким образом, КЦЖК могут быть потенциальными диагностическими, терапевтическими и прогностическими маркерами в будущем. Для подтверждения нашей гипотезы необходимы дальнейшие исследования на большой популяции пациентов, одновременное исследование как циркулирующих, так и фекальных КЦЖК.

Литература / References

1. *Barber T.M., Hanson P., Weickert M.O.* Metabolic-associated fatty liver disease and the gut microbiota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):485–96. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.01.004
2. *Pabst O., Hornef M.W., Schaap F.G., Cerovic V., Clavel T., Bruns T.* Gut-liver axis: Barriers and functional circuits. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023;20(7):447–61. DOI: 10.1038/s41575-023-00771-6
3. *Maslennikov R., Poluektova E., Zolnikova O., Sedova A., Kurbatova A., Shulpekova Y., et al.* Gut microbiota and bacterial translocation in the pathogenesis of liver fibrosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16502. DOI: 10.3390/ijms242216502
4. *Jayachandran M., Qu S.* Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis- underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(6):1189–204. DOI: 10.1007/s11154-023-09843-z
5. *Abenavoli L., Scarlata G.G.M., Scarpellini E., Boccuto L., Spagnuolo R., Tilocca B., et al.* Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and gut microbiota: From fatty liver to dysmetabolic syndrome. *Medicina* (*Kaunas*). 2023;59(3):594. DOI: 10.3390/medicina59030594
6. *Pushpanathan P., Mathew G.S., Selvarajan S., Seshadri K.G., Srikanth P.* Gut microbiota and its mysteries. *Indian J Med Microbiol*. 2019;37(2):268–77. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_19_373
7. *Coppola S., Avagliano C., Calignano A., Berni Canani R.* The protective role of butyrate against obesity and obesity-related diseases. *Molecules*. 2021;26(3):682. DOI: 10.3390/molecules26030682
8. *Deng M., Qu F., Chen L., Liu C., Zhang M., Ren F., et al.* SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD. *J Endocrinol*. 2020;245(3):425–37. DOI: 10.1530/JOE-20-0018
9. *Knudsen C., Neyrinck A.M., Lanthier N., Delzenne N.M.* Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: Promising prospects for clinical interventions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019;22(5):393–400. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000584
10. *Li Y., Qin G.Q., Wang W.Y., Liu X., Gao X.Q., Liu J.H., et al.* Short chain fatty acids for the risk of dia-

betic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol*. 2022;59(7):901–9. DOI: 10.1007/s00592-022-01870-7
11. *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. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121–40. DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y
12. *Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF); Società Italiana di Diabetologia (SID); Società Italiana dell'Obesità (SIO); Members of the guidelines panel; Coordinator; AISF Members; SID Members; SIO Members; Metodologists.* Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Dig Liver Dis*. 2022;54(2):170–82. DOI: 10.1016/j.dld.2021.04.029
13. *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 Y.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
14. *Cao X., Zolnikova O., Maslennikov R., Reshetova M., Poluektova E., Bogacheva A., et al.* Low short-chain-fatty-acid-producing activity of the gut microbiota is associated with hypercholesterolemia and liver fibrosis in patients with metabolic-associated (non-alcoholic) fatty liver disease. *Gastrointest Disord*. 2023;5:464–73. DOI: 10.3390/gidisord5040038
15. *Cao X., Zolnikova O., Maslennikov R., Reshetova M., Poluektova E., Bogacheva A., et al.* Differences in fecal short-chain fatty acids between alcoholic fatty liver-induced cirrhosis and non-alcoholic (metabolic-associated) fatty liver-induced cirrhosis. *Metabolites*. 2023;13(7):859. DOI: 10.3390/metabo13070859
16. *Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Апполонова С.А., Лапина Т.Л.* Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(5):75–88. [*Reshetova M.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Appolonova S.A., Lapina T.L.* Gut microbiota and its metabolites in pathogenesis of NAFLD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(5):75–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88
17. *Ralli T., Saifi Z., Tyagi N., Vidyadhari A., Aeri V., Kohli K.* Deciphering the role of gut metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Microbiol*. 2023;49(6):815–33. DOI: 10.1080/1040841X.2022.2142091
18. *Ney L.M., Wipplinger M., Grossmann M., Engert N., Wegner V.D., Mosig A.S.* Short chain fatty acids: Key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biol*. 2023;13(3):230014. DOI: 10.1098/rsob.230014
19. *Tsai H.J., Hung W.C., Hung W.W., Lee Y.J., Chen Y.C., Lee C.Y., et al.* Circulating short-chain fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease severity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2023;15(7):1712. DOI: 10.3390/nu15071712
20. *Ji Y., Yin Y., Li Z., Zhang W.* Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*. 2019;11(8):1712. DOI: 10.3390/nu11081712
21. *Ji J., Wu L., Wei J., Wu J., Guo C.* The gut microbiome and ferroptosis in MAFLD. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(1):174–87. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00136
22. *Ganesan R., Gupta H., Jeong J.J., Sharma S.P., Won S.M., Oh K.K., et al.* A metabolomics approach to the validation of predictive metabolites and phenotypic expression in non-alcoholic fatty liver disease. *Life Sci*. 2023;322:121626. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121626
23. *Rau M., Rehman A., Dittrich M., Groen A.K., Hermanns H.M., Seyfried F., et al.* Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(10):1496–507. DOI: 10.1177/2050640618804444
24. *Michail S., Lin M., Frey M.R., Fanter R., Paliy O., Hilbush B., et al.* Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015;91(2):1–9. DOI: 10.1093/femsec/fiu002
25. *Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(3):979–84. DOI: 10.1073/pnas.0605374104
26. *Rahat-Rozenbloom S., Fernandes J., Gloor G.B., Wolever T.M.* Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1525–31. DOI: 10.1038/ijo.2014.46
27. *La Cuesta-Zuluaga D., Mueller N.T., Álvarez-Quintero R., Velásquez-Mejía E.P., Sierra J.A., Corrales-Agudelo V., et al.* Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients*. 2018;11(1):51. DOI: 10.3390/nu11010051
28. *Xiong J., Chen X., Zhao Z., Liao Y., Zhou T., Xiang Q.* A potential link between plasma short-chain fatty acids, TNF-α level and disease progression in non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective study. *Exp Ther Med*. 2022;24(3):598. DOI: 10.3892/etm.2022.11536
29. *Sarkar A., Mitra P., Lahiri A., Das T., Sarkar J., Paul S., et al.* Butyrate limits inflammatory macrophage niche in NASH. *Cell Death Dis*. 2023;14(5):332. DOI: 10.1038/s41419-023-05853-6

Сведения об авторах

Цао Синьлу — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: clululu@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7106-0460

Information about the authors

Xinlu Cao — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: clululu@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7106-0460

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

Oxana Y. Zolnikova* — Dr. Sci. (Med.), Professor of 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

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Референс-центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, руководитель Референс-центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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/0000-0003-1312-120X

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 of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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/0000-0003-1312-120X

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

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

Решетова Мария Сергеевна — ассистент кафедры 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: maria.reshetova@icloud.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9276-6924

Maria S. Reshetova — Teaching Assistant at the Department of Hepatology, V. Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maria.reshetova@icloud.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9276-6924

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

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

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); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

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); Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Поступила: 19.02.2024 Принята: 25.07.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 19.02.2024 Accepted: 25.07.2024 Published: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74
UDC 616.36-003.826-037:616.34-008.9

CC BY NC ND

Metabolic Profiles of the Gut Microbiota in Patients with Different Stages of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease

Xinlu Cao, Oksana Yu. Zolnikova*, Roman V. Maslennikov, Elena A. Poluektova, Elena L. Bueverova, Maria S. Reshetova, Maria S. Zharkova, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to study the metabolic activity of the intestinal microbiota depending on the stage of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD).
Materials and methods. The study included 85 patients with MAFLD (27 patients with steatosis without steatohepatitis and fibrosis, 42 patients with steatohepatitis, 16 patients with cirrhosis as an outcome of MAFLD, Child — Pugh class A–B) and 20 healthy people who formed the control group. The level and spectrum of short-chain fatty acids (SCFA) were determined by gas-liquid chromatography.
Results. It was found that patients with MAFLD at the stage of steatosis and cirrhosis of the liver have unidirectional changes in the metabolic activity of the intestinal microbiota. We established a decrease in the absolute concentrations of SCFA — their total content, the level of acetate, propionate, butyrate, a decrease in the level of isoacids. The SCFA profiles showed an increase in the proportion of acetate and a decrease in propionate and butyrate. Moreover, changes in the named parameters of SCFAs are aggravated with progression to liver cirrhosis. At the stage of steatohepatitis, we identified two subgroups of patients with different levels of metabolic activity of the microbiota. Patients whose microbiota metabolism for SCFA production was high had correspondingly elevated SCFA levels. And, on the contrary, patients in whom the metabolic activity of the microbiota was reduced were characterized by a steady decrease in SCFAs and disease progression to liver cirrhosis. In the study, we showed an inverse correlation between the calculated prognostic indices of NFS and FIB-4, elastography values with the total level of SCFA, the level of acetate, propionate, butyrate. Thus, a decrease in the content of SCFA for patients with MAFLD can be considered as a prognostic marker of an unfavorable course of liver disease.
Keywords: MAFLD, liver cirrhosis, short-chain fatty acids, gut microbiota, gut-liver axis
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Cao X., Zolnikova O.Yu., Maslennikov R.V., Poluektova E.A., Bueverova E.L., Reshetova M.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. Metabolic Profiles of the Gut Microbiota in Patients with Different Stages of Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):64–74. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74

Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями

Цао Синьлу, О.Ю. Зольникова*, Р.В. Масленников, Е.А. Полуэктова, Е.Л. Буеверова, М.С. Решетова, М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: изучение метаболической активности микробиоты кишечника в зависимости от стадии метаболически ассоциированной жировой болезни печени (МАЖБП).
Материалы и методы. В исследование включены 85 пациентов с МАЖБП (27 пациентов со стеатозом без стеатогепатита и фиброза, 42 пациента со стеатогепатитом, 16 пациентов с циррозом в исходе МАЖБП, класс А–В по шкале Чайлда — Пью) и 20 здоровых людей, составивших контрольную группу. Уровень и спектр короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) определяли методом газожидкостной хроматографии.
Результаты. Было установлено, что у больных МАЖБП на стадии стеатоза и цирроза печени отмечаются однонаправленные изменения метаболической активности микробиоты кишечника. Установлено снижение абсолютных концентраций КЦЖК: их общего содержания, уровня ацетата, пропионата, бутирата, снижение уровня изокислот.

В профилях КЦЖК выявлено повышение доли ацетата и снижение долей пропионата и бутирата. При этом изменения названных параметров КЦЖК усугубляются при прогрессии в цирроз печени. На стадии стеатогепатита мы выделили две подгруппы пациентов с разным уровнем метаболической активности микробиоты. Пациенты, у которых метаболизм микробиоты в отношении производства КЦЖК был высок, имели, соответственно, повышенный уровень КЦЖК. И, напротив, пациенты, у которых метаболическая активность микробиоты была снижена, характеризовались неуклонным снижением КЦЖК и прогрессией заболевания в цирроз печени. В исследовании мы показали обратную корреляционную зависимость расчетных прогностических индексов NFS и FIB-4, значений эластографии с общим уровнем КЦЖК, уровнем ацетата, пропионата, бутирата. Таким образом, снижение содержания КЦЖК для пациентов с МАЖБП можно рассматривать как прогностический маркер неблагоприятного течения заболевания печени.

Ключевые слова: МАЖБП, цирроз печени, короткоцепочечные жирные кислоты, микробиота кишечника, ось «кишка — печень»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цао С., Зольникова О.Ю., Масленников Р.В., Полуэктова Е.А., Буеверова Е.Л., Решетова М.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Метаболические профили микробиоты кишечника у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):64–74. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-64-74

Introduction

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) is one of the most prevalent forms of chronic liver disease worldwide. The spectrum of MAFLD manifestations ranges from steatosis and steatohepatitis to MAFLD-related cirrhosis and even hepatocellular carcinoma [1–7]. Today, MAFLD is considered a multifactorial disease, one of the components of which is the disruption of the human microbiota. It is well-known that the microbiota in the gastrointestinal tract interacts with the liver through the "microbiota — gut — liver" axis. This interaction involves not only bacteria and immune cells activated by bacteria but also bacterial metabolites, the most common and studied of which are short-chain fatty acids (SCFAs) — acetate, propionate, butyrate [8–12]. They are formed as a result of bacterial fermentation of indigestible carbohydrates in the intestines. SCFAs, as one of the important sources of energy, play a vital role in the trophological provision of the intestinal epithelium, energy metabolism, and regulation of many physiological functions of the human body [3, 5–10].

Previous studies have reported a relationship between SCFAs and the pathophysiology of MAFLD [6–14]. It is discussed that the mechanism of action of altered microbiota in MAFLD can be realized both by affecting glucose homeostasis and lipid metabolism and by inducing and maintaining the inflammatory process in the liver, which can influence the progression of MAFLD from steatosis to cirrhosis [5–11]. Furthermore, intestinal dysbiosis and alterations in SCFAs production contribute to increased epithelial permeability, endotoxemia, insulin resistance, systemic inflammation, and obesity [2–13]. In our previous study, we demonstrated that in MAFLD at the stage of steatohepatitis, a high level of SCFAs is associated with a low level of liver fibrosis in these patients [14].

Aim of the study: to investigate the changes in SCFAs levels during the transition from steatosis without steatohepatitis and fibrosis to steatohepatitis with varying levels of SCFAs, and ultimately to the stage of cirrhosis.

Materials and methods

This study was conducted in accordance with the WMA Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of Sechenov University (No. 01-22 of 24 January 2022). This study was conducted from 10 December 2022 to 25 March 2023. The diagnosis was established based on a liver examination, biopsy data, or a complex of clinical, laboratory, and instrumental data [11–13].

The study included patients aged 18 to 75 years with MAFLD who came to the clinic with signs of liver disease. The diagnosis of MAFLD was established upon detection of fatty liver degeneration according to elastometry data; in the presence of signs of metabolic disorders (fasting blood glucose level — 5.6–6.9 mmol/L; glucose tolerance test (glucose level in the blood after 2 hours) — 7.8–11.0 mmol/L; glycated hemoglobin (HbA1c) — 5.7–6.4 % or triacylglycerol — ≥ 1.70 mmol/L; high-density lipoproteins (HDL) — < 1.0 mmol/L and < 1.3 mmol/L for men and women, respectively) [12]; and upon exclusion of other causes of liver damage, including the denial of alcohol consumption in hepatotoxic doses (< 30 g of ethanol per day for men and < 20 g per day for women were allowed) for at least 3 months. To exclude other etiologies of liver diseases, all patients were tested for the presence of viral hepatitis markers (HBsAg, HBeAg, Anti-HBc-total, Anti-HBe, Anti-HBs, Anti-HCV-total,

Anti-HAV-IgM, Anti-HAV-IgG), autoimmune hepatitis markers (ANA, SMA and Anti-LKM1), as well as hemochromatosis (iron saturation of transferrin) and Wilson's disease (ceruloplasmin level, Kayser — Fleischer rings, daily amount of copper in urine, free copper level in blood plasma). If the results of these tests were positive, patients were excluded from the study.

The study did not include patients who, over the past 3 months, had taken drugs that affect the composition of the intestinal microbiota (probiotics, prebiotics, antibiotics, prokinetics, and proton pump inhibitors), as well as those with concomitant diseases that cause changes in the composition and metabolic function of the intestinal microbiota (except for diabetes mellitus, hypertension, and hyperuricemia in patients with MAFLD).

Of the total number of 186 patients, 107 did not meet the criteria: other etiology of liver damage (n = 89), the use of drugs that affected the composition of the gut microbiota (n = 18).

We determined normal levels of SCFA in feces based on the results of the control group, which participated in our previously published study [15]. The control group consisted of healthy volunteers with no gastrointestinal tract issues; no concomitant diseases of the respiratory, urinary, endocrine, and cardiovascular system; and no oncological diseases, who went to the clinic for a preventive examination. The subjects in the control group did not use drugs that affect the gut microbiota.

A total of 85 patients with MAFLD were included: 27 patients with steatosis without steatohepatitis and fibrosis, 42 patients with steatohepatitis, 16 patients with cirrhosis as an outcome of MAFLD, Child — Pugh class A–B, and 20 healthy people from the control group. Knowing that in patients at the stage of steatohepatitis the level of SCFAs changes in different directions [14], we considered it necessary to separate them into subgroups of steatohepatitis with a high level of SCFAs (n = 24) and steatohepatitis with a low level of SCFAs (n = 18).

Fecal samples were collected from all study participants and kept at –80 C°until further analysis. Analysis of SCFAs in fecal samples was performed using high-performance liquid chromatography. The analysis procedure was described by us previously [15].

Liver stiffness measurements and liver fatty infiltration were determined using Fibroscan (iLivTouch FT 100, Wuxi Hisky Company, China). Liver steatometry and elastometry were performed sequentially in all patients using M and XL sensors at the same measurement point [14]. The controlled attenuation parameter (CAP) values used to define the presence and degree of steatosis corresponding to stages S0 (steatosis < 10 %), S1 (steatosis from 10 % to < 33 %, mild) and S2 (steatosis from 33 % to < 66 %, moderate) were more than 248, 268 and 280 dB/m, respectively, whereas a CAP value > 280 dB/m indicated stage S3 (steatosis ≥ 66 %, severe). Liver stiffness was expressed as the average of 10 measurements (in kPa) performed at a depth of 25 to 65 mm. The threshold value for defining the presence of fibrosis was a liver stiffness > 7.6 kPa.

Statistical data processing was carried out using the STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA). Data are presented as median with interquartile range. The significance of differences between the two groups was assessed by using the Mann — Whitney method. Differences in categorical variables were determined using Fisher's exact test. Differences in categorical variables were determined using Fisher's exact test. Correlation analysis was performed using Spearman's method. Differences were considered significant when the probability of making a type I error was $p < 0.05$.

Results

We considered the following indicators of the control group (Me [interquartile range]): age, years — 56 [52–59]; Male/Female ratio — 9/11; fecal SCFA, mg/g — 10.2 [9.76–10.7]; fecal acetate (C2), mg/g — 5.87 [5.65–6.04]; fecal propionate (C3), mg/g — 1.77 [1.70–1.83]; fecal butyrate (C4), mg/g — 1.69 [1.66–1.77]; fecal isoacids (Cn), mg/g — 0.62 [0.59–0.64]; fraction of acetate, % — 61.8 [56.0–67.5]; fraction of propionate, % — 19.1 [8.7–19.8]; fraction of butyrate, % — 17.1 [15.3–21.0], fraction of isoacids, % — 5.9 [5.8–6.0], ratio of total isomers to acids (IsoCn/Cn) — 0.07 [0.07–0.07]. There was no significant difference between the general group of patients and controls in terms of age and sex distribution ($p > 0.05$).

The patient group with liver cirrhosis was slightly older than the other groups. Patients with cirrhosis had higher levels of total bilirubin, aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), and serum glucose than patients with steatosis and steatohepatitis. Levels of total cholesterol and low-density lipoproteins, uric acid, albumin, hemoglobin and platelets were significantly lower, respectively. The value of alanine aminotransferase was higher in patients with cirrhosis and steatohepatitis than in patients with steatosis. There were no significant differences in the triglyceride levels of all patients (Table 1).

Patients with steatosis, steatohepatitis with low levels of SCFAs, and cirrhosis had reduced

Table 1. Main characteristics of patients with metabolic dysfunction-associated liver diseases
Таблица 1. Основные характеристики пациентов с метаболически ассоциированными заболеваниями печени

	Steatosis ***Стеатоз*** **(*n* = 27)**	**NASH with high SCFA** ***НАСГ с высоким уровнем КЦЖК*** **(*n* = 24)**	**NASH with low SCFA** ***НАСГ с низким уровнем КЦЖК*** **(*n* = 18)**	**Liver cirrhosis** ***Цирроз печени*** **(*n* = 16)**
Age, years *Возраст, годы*	52 [47–58]	50 [46–60]#	54 [52–60.3]&	60 [54–65]□
Male/Female *Мужчины/Женщины*	11/16	13/11	4/14	6/10
Body mass index, kg/m^2 *Индекс массы тела, кг/м^2*	29.7 [28.4–32.1]*	33.8 [30.3–36.7]	31.4 [29.1–33.2]	32.1 [30.7–33.1]□
Waist circumference, cm *Окружность талии, см*	106 [103–111]*	115 [107–120]	111 [103–116]	118 [116–124]▪ □□
Total cholesterol, mmol/L *Общий холестерин, ммоль/л*	5.7 [5.2–6.0]**	4.9 [4.3–5.2]	5.5 [5.3–5.7]	4.4 [3.7–5.2]▪ □
HDL, mmol/L *ЛПВП, ммоль/л*	1.2 [1.1–1.3]**	0.92 [0.89–0.99]#	0.97 [0.82–1.04]&&	1.1 [0.9–1.3]▪
LDL, mmol/L *ЛПНП, ммоль/л*	4.0 [3.3–4.2]**	3.2 [2.8–3.5]	3.7 [3.6–3.9]	2.7 [2.0–3.3]▪ □
Triglycerides, mmol/L *Триглицериды, ммоль/л*	1.69 [1.60–2.33]	1.84 [1.61–2.36]	1.9 [1.5–2.3]	2.14 [1.65–2.65]
Uric acid *Мочевая кислота*	323 [293–353]	323 [300–382]##	370 [356–428]&&	247 [217–274]▪▪ □□
Glucose, mmol/L *Глюкоза, ммоль/л*	5.4 [5.1–6.0]	5.4 [4.7–6.0]#	5.47 [5.50–5.60]	6.7 [5.8–8.1]▪ □
FIB-4	0.95 [0.85–1.05]	0.94 [0.69–1.25]##	1.65 [1.36–3.16]&&	3.18 [2.04–4.81]▪ □□
NFS	–2.15 [–2.44–1.93]	–1.88 [–3.16–0.97]##	–0.89 [–1.30–0.14]&&	0.62 [–0.05–1.48]▪▪ □□
Liver stiffness, kPa *Жесткость печени, кПа*	8.70 [8.10–9.50]	7.84 [6.62–9.36]##	11.54 [10.46–13.33]&&	16.80 [16.15–18.25]▪▪ □□
Total protein, g/L *Общий белок, г/л*	70.0 [69.0–72.0]	70.7 [68.8–73.9]	74 [72–74]&&	70.5 [67.5–76.5]
Albumin, g/L *Альбумин, г/л*	43.0 [42.3–43.7]	44.2 [41.8–45.4]##	44 [43–45]	37.1 [34.2–40.8]▪▪ □□
Total bilirubin, umol/L *Общий билирубин, мкмоль/л*	16.6 [12.4–21.9]*	12.5 [10.9–15.7]#	9.96 [10.02–10.15]&&	20.2 [13.6–27.4]▪▪
ALT, U/L *АЛТ, Ед./л*	23 [20–24]**	49 [36–55]	48 [38–82]&&	42 [31–78]□□
AST, U/L *АСТ, Ед./л*	24 [22–25]**	31 [30–34]##	38 [33–50]&&	49 [43–70]▪ □□
GGT, U/L *ГГТ, Ед./л*	31 [24–42]*	48 [33–57]#	30 [26–35]	60 [53–68]▪▪ □□
Alkaline phosphatase, U/L *Щелочная фосфатаза, Ед./л*	85 [73–93]*	74 [69–83]	83 [73–90]	91 [70–105]
C-reactive protein, mg/L *С-реактивный белок, мг/л*	3.3 [2.8–4.0]	2.7 [1.2–5.3]	3.2 [2.5–3.8]	2.5 [1.7–4.4]
Hemoglobin, g/L *Гемоглобин, г/л*	142 [138–145]	144 [136–152]##	140 [137–145]	130 [124–138]▪ □□
Leukocytes, 10^9/L *Лейкоциты, 109/л*	6.0 [5.8–7.0]	6.8 [5.8–7.8]#	6.8 [6.0–7.7]	5.8 [4.6–6.2]▪
Thrombocytes, 10^9/L *Тромбоциты, 10^9/л*	273 [253–310]	294 [256–336]##	192 [170–223]&&	147 [103–180]▪ □□

Note: NASH — non-alcoholic steatohepatitis; SCFA — short-chain fatty acids; HDL — high-density lipoprotein; LDL — low-density lipoprotein; FIB-4 — fibrosis index-4; NFS — NAFLD fibrosis score; ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; GGT — gamma-glutamyl transpeptidase; * — < 0.001, ** — < 0.05 when comparing "Steatosis" vs. "NASH with high SCFA", # — < 0.001, ## — < 0.05 when comparing "Liver cirrhosis" vs. "NASH with high SCFA"; & — < 0.001, && — < 0.05 when comparing "Steatosis" vs. "NASH with low SCFA"; ■ — < 0.001, ■■ — < 0.05 when comparing "Liver cirrhosis" vs. " NASH with low SCFA"; □ — < 0.001, □□ — < 0.05 when comparing "Steatosis" vs. "Liver cirrhosis".

Примечание: НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; FIB-4 — индекс фиброза-4; NFS (NAFLD fibrosis score) — шкала фиброза при НАЖБП; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза; * — < 0,001, ** — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК», # — < 0,001, ## — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК»; & — < 0,001, && — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; ■ — < 0,001, ■■ — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; □ — < 0,001, □□ — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «Цирроз печени».

Table 2. Absolute and relative content of SCFAs in patients with different stages of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease

Таблица 2. Абсолютное и относительное содержание КЦЖК у пациентов с разными стадиями метаболически ассоциированной жировой болезни печени

	Steatosis ***Стеатоз*** **(*n* = 27)**	**NASH with high SCFA** ***НАСГ с высоким уровнем КЦЖК*** **(*n* = 24)**	**НАСГ с низким уровнем КЦЖК** ***NASH with low SCFA*** **(*n* = 18)**	**Цирроз печени** ***Liver cirrhosis*** **(*n* = 16)**
Total SCFA content, mg/g *Общее содержание КЦЖК, мг/г*	6.00 [4.59–7.41]** //	15.36 [13.56–18.09]## //	4.67 [3.36–5.81]& //	3.20 [2.13–4.22]■ □□ //
Acetate (C2), mg/g *Ацетат (С2), мг/г*	3.58 [2.75–5.27]** //	9.32 [7.90–11.02]## //	2.72 [2.07–3.30]& //	2.12 [1.03–2.28]■ □□ //
Propionate (C3), mg/g *Пропионат (С3), мг/г*	0.90 [0.61–1.17]** //	2.76 [2.25–3.54]## //	0.87 [0.61–1.32]//	0.58 [0.46–0.81]■ □ //
Butyrate (C4), mg/g *Бутират (С4), мг/г*	0.80 [0.65–0.99]**//	2.49 [1.77–3.14]## //	0.66 [0.43–0.82]//	0.35 [0.28–0.48]■ □□ //
Isoacids (Cn), mg/g *Изокислоты (Cn), мг/г*	0.39 [0.26–0.45]* //	0.57 [0.31–0.75]#	0.23 [0.17–0.31]& //	0.23 [0.21–0.31]■ //
Fraction of acetate, % *Доля ацетата, %*	71.1 [65.5–77.6]* /	65.5 [62.5–67.6]	65.4 [62.8–67.1]&	62.8 [56.3–66.8]□□
Fraction of propionate, % *Доля пропионата, %*	16.6 [15.0–19.6]* /	18.5 [16.7–21.6]	20.5 [17.7–23.1]&	22.7 [19.8–26.3]□□ /
Fraction of butyrate, % *Доля бутирата, %*	14.3 [13.3–22.7]/	16.1 [14.1–18.9]	14.3 [12.8–15.5]//	12.9 [11.3–15.0]/
Fraction of isoacids, % *Доля изокислот, %*	6.8 [5.4–7.4]** /	3.8 [1.8–5.6]## //	5.0 [3.7–6.2]& /	8.2 [7.4–10.0]■■ □□ //
IsoCn/Cn *IsoCn/Cn*	0.46 [0.29–0.52]* //	0.19 [0.10–0.44]# //	0.35 [0.30–0.38]& //	0.08 [0.07–0.11]■■ □□ //

Note: NASH — non-alcoholic steatohepatitis; SCFA — short-chain fatty acids; ** — < 0.001, * — < 0.05 when comparing "Steatosis" vs. "NASH with high SCFA"; ## — < 0.001, # — < 0.05 when comparing "Cirrhosis" vs. "NASH with high SCFA"; && — < 0.001, & — < 0.05 when comparing "Steatosis" vs. "NASH with low SCFA"; ■■ — < 0.001, ■ — < 0.05 when comparing "Cirrhosis" vs. "NASH with low SCFA"; □□ — < 0.001, □ — < 0.05 when comparing "Steatosis" vs. "Liver cirrhosis"; // — < 0.001, / — < 0.05 when comparing with the control group.

Примечание: НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; КЦЖК — короткоцепочечные жирные кислоты; ** — < 0,001, * — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК»; ## — < 0,001, # — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с высоким уровнем КЦЖК»; && — < 0,001, & — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; ■■ — < 0,001, ■ — < 0,05 при сравнении «Цирроз печени» vs. «НАСГ с низким уровнем КЦЖК»; □□ — < 0,001, □ — < 0,05 при сравнении «Стеатоз» vs. «Цирроз печени»; // — < 0,001, / — < 0,05 при сравнении с группой контроля.

fecal levels of SCFAs, acetate, propionate, and butyrate compared with healthy controls, and these reductions were more pronounced in patients with cirrhosis (Table 2). In the case of patients with steatohepatitis and high levels of SCFAs, the levels of the studied parameters were correspondingly higher than those in the other groups.

The proportion of butyrate in all patients was lower than in healthy controls but did not differ with disease progression. The relative proportion of acetate was increased in steatosis, while the proportion of propionate was increased in cirrhosis.

Fecal isoacid levels were also lower in all patients than in healthy subjects, and they were further

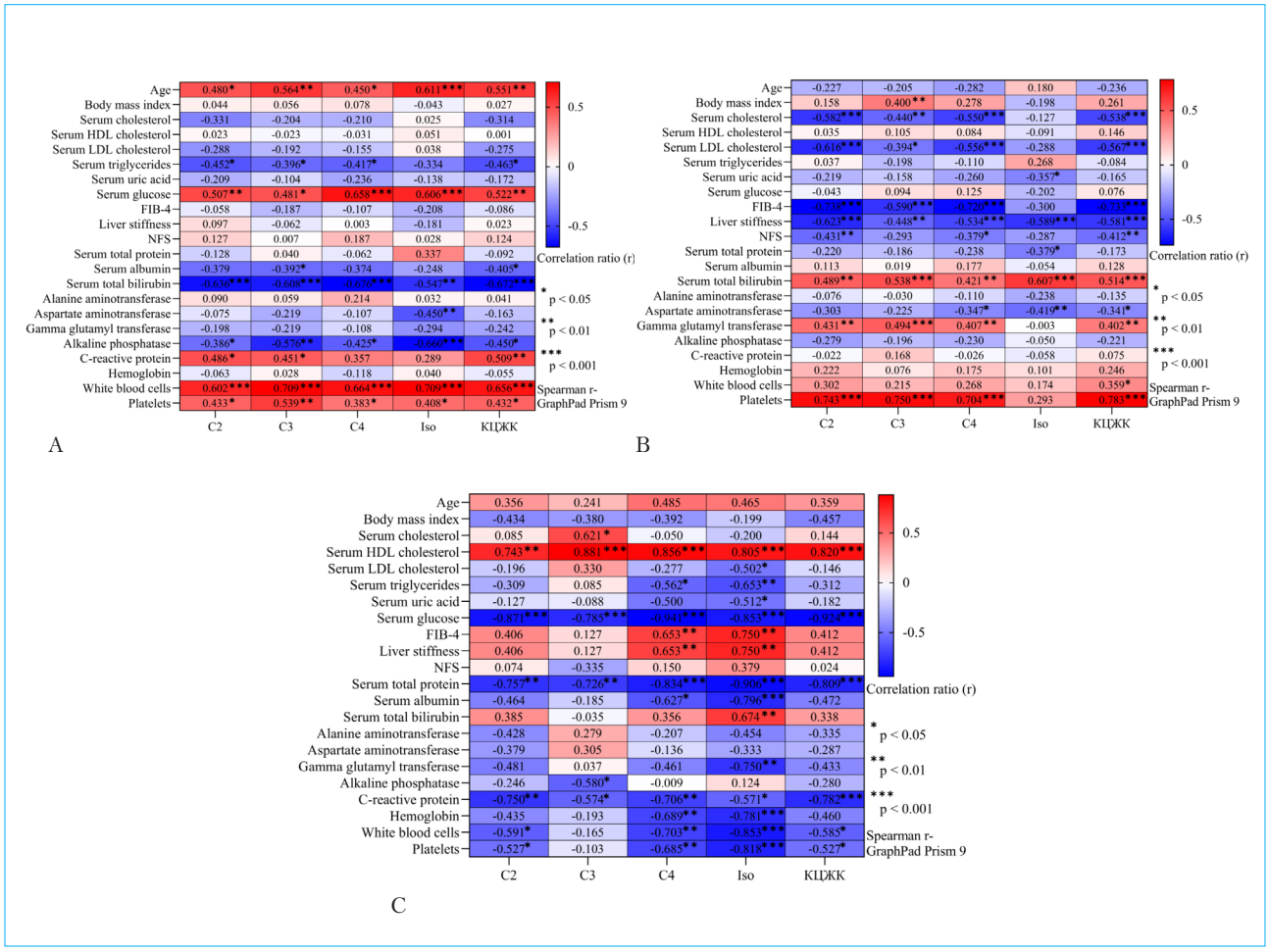


Figure 1. Correlations of absolute levels of acetate (C2), propionate (C3), butyrate (C4), isoacids (Iso) and total SCFA in feces with the main clinical and laboratory parameters of patients with steatosis (A), steatohepatitis (B), and liver cirrhosis (C)

Рисунок 1. Корреляции абсолютных уровней ацетата (C2), пропионата (C3), бутирата (C4), изокислот (Iso) и общего количества КЦЖК в кале с основными клинико-лабораторными показателями пациентов со стеатозом (A), стеатогепатитом (B), циррозом печени (C)

reduced in patients with steatohepatitis with low SCFA levels and patients with liver cirrhosis. The proportion of isoacids was more stable in patients with liver cirrhosis in than in other groups (Table 2).

The level of SCFAs and their fractions had direct and inverse correlations with the main clinical and laboratory characteristics of patients. The results of the correlation analysis are shown in Figure 1.

We analyzed the relationship between the correlation graphs of the SCFA content and the elastometry results, the results are presented in Figure 2.

Discussion

The pathogenesis of MAFLD is complex. The combined effect of many different factors that determine the occurrence of MAFLD are currently being discussed, including genetic, social, environmental and other factors. An important aspect in the modern understanding of the pathogenesis of MAFLD is the recognition of the role of intestinal microbiota disorders [1–5, 10, 13, 15, 16, 17, 18, 19].

In this study, we researched the relationship of SCFAs with the severity of MAFLD in patients with different stages of MAFLD. Our results show that patients with MAFLD at the stage of steatosis and cirrhosis exhibit unidirectional changes in the metabolic activity of the intestinal microbiota. A decrease in absolute concentrations of SCFAs was established — their total content, the level of acetate, propionate, butyrate, and a decrease in isoacids. In the SCFAs profiles of patients with liver steatosis, an increase in the proportion of acetate and a decrease in the proportions of propionate and butyrate were revealed. In patients with cirrhosis, the proportion of propionate increased, and the proportion of butyrate decreased. We hypothesize that this may be associated both with changes in the metabolic activity of the

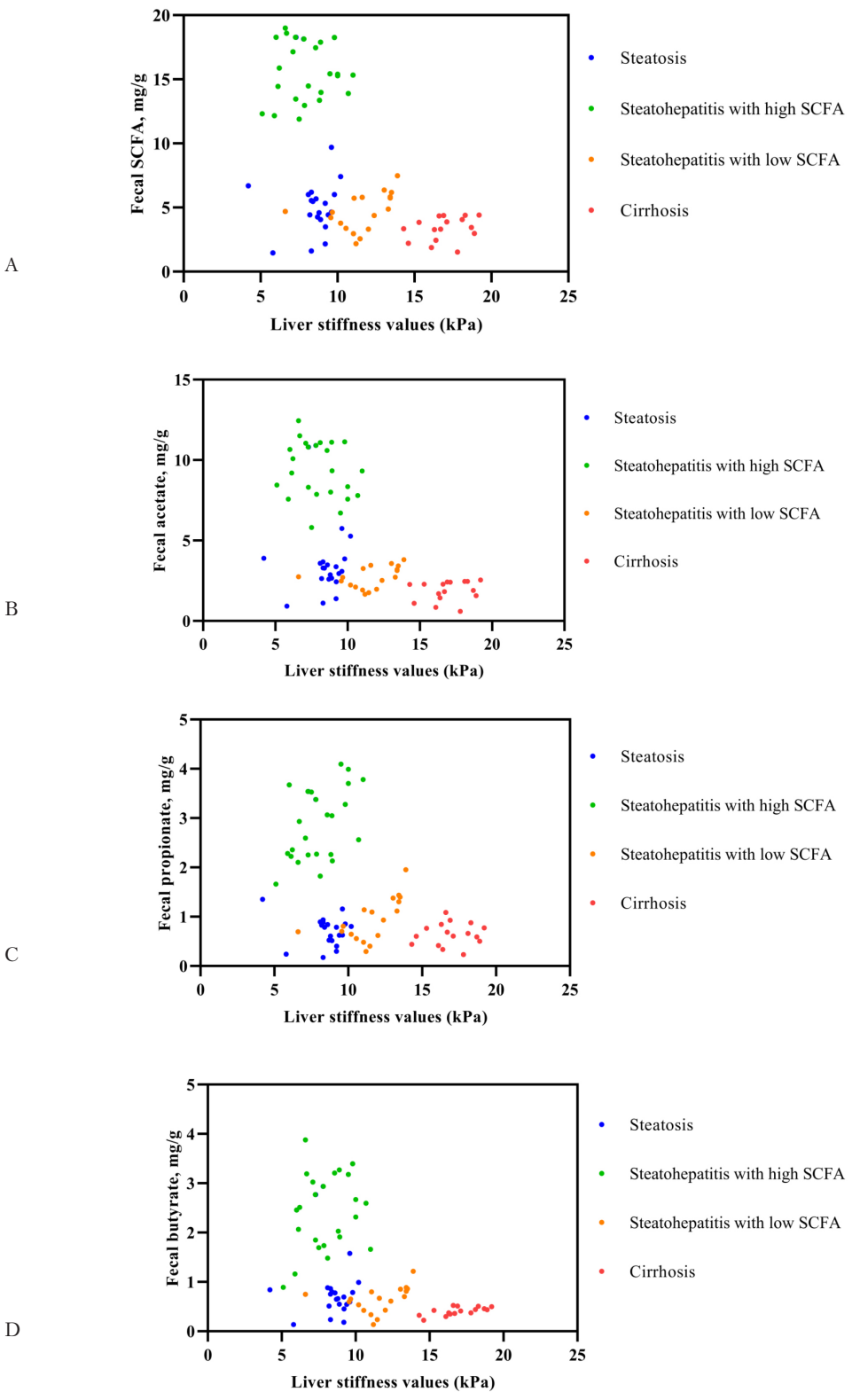


Figure 2. Correlation dependences of the content of SCFA (A), acetate (B), propionate (C), butyrate (D) with the results of elastometry

Рисунок 2. Корреляционные зависимости содержания КЦЖК (A), ацетата (B), пропионата (C), бутирата (D) с результатами эластометрии

microbiota and a manifestation of the impaired utilization of SCFAs by colonocytes.

In our opinion, SCFA levels at the stage of steatohepatitis are extremely important in the progression of MAFLD. Moreover, this fact probably predetermines the further course of the disease and the risk of developing liver cirrhosis. We identified two subgroups of patients with different levels of metabolic activity of the microbiota. Patients whose microbiota metabolism in relation to the production of SCFAs was high had correspondingly elevated levels of SCFAs. In contrast, patients in whom the metabolic activity of the microbiota was reduced were characterized by a steady decrease in SCFAs and the progression of the disease to cirrhosis. In this study, we showed an inverse correlation between the calculated prognostic indices of NFS and FIB-4, the values of elastography with the total level of SCFAs, and acetate, propionate, and butyrate levels. Thus, a decrease in SCFAs for patients with MAFLD can be considered as a prognostic marker of an unfavorable course of liver disease.

Our data confirm the results of studies in which changes in SCFA levels were determined in patients with MAFLD [5, 7, 8, 20, 21]. R. Ganesan et al. observed that SCFA levels are significantly lower in patients with hepatic steatosis, including acetate ($p = 0.03$), butyrate ($p = 0.0008$) and propionate levels [22]. M. Rau et al. assessed the results of a study of patients with MAFLD at the stage of steatohepatitis. Notably, patients with NASH are characterized by a different composition of the intestinal microbiota with higher levels of SCFAs in feces and a higher content of *Fusobacteria* and *Fusobacteriaceae* that produce SCFAs in MAFLD [23]. According to these authors, these changes are associated with the immunological features of the disease, namely, a lower level of resting regulatory T cells (rTreg) ($CD4^+CD45RA^+CD25^{++}$) and a higher Th17/rTreg ratio in the peripheral blood of patients with NASH [23]. An association of a decrease in fecal SCFAs with low microbiota diversity and high intestinal permeability was shown [24–27]. A negative correlation between the TNF-α level and SCFAs as MAFLD progresses was shown [28].

In our study, we determined a change in the ratio of SCFAs, namely, a decrease in the proportion of butyrate, which in our opinion plays a critical role in the progression of MAFLD. The literature also describes that the anti-inflammatory activity of butyrate is associated with the suppression of the LPS-mediated expression of pro-inflammatory genes, the emergence of an anti-inflammatory phenotype, and the induction of apoptosis by pro-inflammatory macrophages. At the molecular level, these cellular phenomena are mediated through AMP-activated protein kinase (AMPK), histone deacetylase (HDACs), and nuclear transcription factor (NF-κB) [29].

Thus, SCFAs may become potential diagnostic, therapeutic, and prognostic markers. To confirm our hypothesis, further studies on a large population of patients and the simultaneous examination of both circulating and fecal SCFAs are necessary.

References / Литература

1. *Barber T.M., Hanson P., Weickert M.O.* Metabolic-associated fatty liver disease and the gut microbiota. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023;52(3):485–96. DOI: 10.1016/j.ecl.2023.01.004
2. *Pabst O., Hornef M.W., Schaap F.G., Cerovic V., Clavel T., Bruns T.* Gut-liver axis: Barriers and functional circuits. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2023;20(7):447–61. DOI: 10.1038/s41575-023-00771-6
3. *Maslennikov R., Poluektova E., Zolnikova O., Sedova A., Kurbatova A., Shulpekova Y., et al.* Gut microbiota and bacterial translocation in the pathogenesis of liver fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16502. DOI: 10.3390/ijms242216502
4. *Jayachandran M., Qu S.* Non-alcoholic fatty liver disease and gut microbial dysbiosis- underlying mechanisms and gut microbiota mediated treatment strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2023;24(6):1189–204. DOI: 10.1007/s11154-023-09843-z
5. *Abenavoli L., Scarlata G.G.M., Scarpellini E., Boccuto L., Spagnuolo R., Tilocca B., et al.* Metabolic-dysfunction-associated fatty liver disease and gut microbiota: From fatty liver to dysmetabolic syndrome. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(3):594. DOI: 10.3390/medicina59030594
6. *Pushpanathan P., Mathew G.S., Selvarajan S., Seshadri K.G., Srikanth P.* Gut microbiota and its mysteries. *Indian J Med Microbiol.* 2019;37(2):268–77. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_19_373
7. *Coppola S., Avagliano C., Calignano A., Berni Canani R.* The protective role of butyrate against obesity and obesity-related diseases. *Molecules.* 2021;26(3):682. DOI: 10.3390/molecules26030682
8. *Deng M., Qu F., Chen L., Liu C., Zhang M., Ren F., et al.* SCFAs alleviated steatosis and inflammation in mice with NASH induced by MCD. *J Endocrinol.* 2020;245(3):425–37. DOI: 10.1530/JOE-20-0018
9. *Knudsen C., Neyrinck A.M., Lanthier N., Delzenne N.M.* Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: Promising prospects for clinical interventions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2019;22(5):393–400. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000584
10. *Li Y., Qin G.Q., Wang W.Y., Liu X., Gao X.Q., Liu J.H., et al.* Short chain fatty acids for the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Acta Diabetol.* 2022;59(7):901–9. DOI: 10.1007/s00592-022-01870-7
11. *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. *Diabetologia.* 2016;59(6):1121–40. DOI: 10.1007/s00125-016-3902-y
12. *Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF); Società Italiana di Diabetologia (SID); Società Italiana dell'Obesità (SIO); Members of the guidelines panel; Coordinator; AISF Members; SID Members; SIO Mem-*

bers; Metodologists. Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: A clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). *Dig Liver Dis*. 2022;54(2):170–82. DOI: 10.1016/j.dld.2021.04.029
13. *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 Y.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
14. *Cao X., Zolnikova O., Maslennikov R., Reshetova M., Poluektova E., Bogacheva A., et al.* Low short-chain-fatty-acid-producing activity of the gut microbiota is associated with hypercholesterolemia and liver fibrosis in patients with metabolic-associated (non-alcoholic) fatty liver disease. *Gastrointest Disord*. 2023;5:464–73. DOI: 10.3390/gidisord5040038
15. *Cao X., Zolnikova O., Maslennikov R., Reshetova M., Poluektova E., Bogacheva A., et al.* Differences in fecal short-chain fatty acids between alcoholic fatty liver-induced cirrhosis and non-alcoholic (metabolic-associated) fatty liver-induced cirrhosis. *Metabolites*. 2023;13(7):859. DOI: 10.3390/metabo13070859
16. *Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В., Апполонова С.А., Лапина Т.Л.* Роль кишечной микробиоты и ее метаболитов в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(5):75–88. [*Reshetova M.S., Zolnikova O.Yu., Ivashkin V.T., Ivashkin K.V., Appolonova S.A., Lapina T.L.* Gut microbiota and its metabolites in pathogenesis of NAFLD. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(5):75–88. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-5-75-88
17. *Ralli T., Saifi Z., Tyagi N., Vidyadhari A., Aeri V., Kohli K.* Deciphering the role of gut metabolites in non-alcoholic fatty liver disease. *Crit Rev Microbiol*. 2023;49(6):815–33. DOI: 10.1080/1040841X.2022.2142091
18. *Ney L.M., Wipplinger M., Grossmann M., Engert N., Wegner V.D., Mosig A.S.* Short chain fatty acids: Key regulators of the local and systemic immune response in inflammatory diseases and infections. *Open Biol*. 2023;13(3):230014. DOI: 10.1098/rsob.230014
19. *Tsai H.J., Hung W.C., Hung W.W., Lee Y.J., Chen Y.C., Lee C.Y., et al.* Circulating short-chain fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease severity in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutrients*. 2023;15(7):1712. DOI: 10.3390/nu15071712
20. *Ji Y., Yin Y., Li Z., Zhang W.* Gut microbiota-derived components and metabolites in the progression of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutrients*. 2019;11(8):1712. DOI: 10.3390/nu11081712
21. *Ji J., Wu L., Wei J., Wu J., Guo C.* The gut microbiome and ferroptosis in MAFLD. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11(1):174–87. DOI: 10.14218/JCTH.2022.00136
22. *Ganesan R., Gupta H., Jeong J.J., Sharma S.P., Won S.M., Oh K.K., et al.* A metabolomics approach to the validation of predictive metabolites and phenotypic expression in non-alcoholic fatty liver disease. *Life Sci*. 2023;322:121626. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121626
23. *Rau M., Rehman A., Dittrich M., Groen A.K., Hermanns H.M., Seyfried F., et al.* Fecal SCFAs and SCFA-producing bacteria in gut microbiome of human NAFLD as a putative link to systemic T-cell activation and advanced disease. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(10):1496–507. DOI: 10.1177/2050640618804444
24. *Michail S., Lin M., Frey M.R., Fanter R., Paliy O., Hilbush B., et al.* Altered gut microbial energy and metabolism in children with non-alcoholic fatty liver disease. *FEMS Microbiol Ecol*. 2015;91(2):1–9. DOI: 10.1093/femsec/fiu002
25. *Backhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I.* Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(3):979–84. DOI: 10.1073/pnas.0605374104
26. *Rahat-Rozenbloom S., Fernandes J., Gloor G.B., Wolever T.M.* Evidence for greater production of colonic short-chain fatty acids in overweight than lean humans. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(12):1525–31. DOI: 10.1038/ijo.2014.46
27. *La Cuesta-Zuluaga D., Mueller N.T., Álvarez-Quintero R., Velásquez-Mejía E.P., Sierra J.A., Corrales-Agudelo V., et al.* Higher fecal short-chain fatty acid levels are associated with gut microbiome dysbiosis, obesity, hypertension and cardiometabolic disease risk factors. *Nutrients*. 2018;11(1):51. DOI: 10.3390/nu11010051
28. *Xiong J., Chen X., Zhao Z., Liao Y., Zhou T., Xiang Q.* A potential link between plasma short-chain fatty acids, TNF-α level and disease progression in non-alcoholic fatty liver disease: A retrospective study. *Exp Ther Med*. 2022;24(3):598. DOI: 10.3892/etm.2022.11536
29. *Sarkar A., Mitra P., Lahiri A., Das T., Sarkar J., Paul S., et al.* Butyrate limits inflammatory macrophage niche in NASH. *Cell Death Dis*. 2023;14(5):332. DOI: 10.1038/s41419-023-05853-6

Information about the authors

Xinlu Cao — Postgraduate, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: clululu@yandex.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7106-0460

Сведения об авторах

Цао Синьлу — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
Контактная информация: clululu@yandex.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7106-0460

Oxana Y. Zolnikova* — Dr. Sci. (Med.), Professor of 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

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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 of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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/0000-0003-1312-120X

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

Maria S. Reshetova — Teaching Assistant at the Department of Hepatology, V. Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: maria.reshetova@icloud.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9276-6924

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

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

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Референс-центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, руководитель Референс-центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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/0000-0003-1312-120X

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

Решетова Мария Сергеевна — ассистент кафедры 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: maria.reshetova@icloud.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9276-6924

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

* 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); Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.
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); Главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Submitted: 19.02.2024 Accepted: 25.07.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 19.02.2024 Принята: 25.07.2024 Опубликована: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-75-85
УДК 616.329-089.844-031:611.343-032

CC BY NC ND

Эзофагопластика с применением сегмента тощей кишки на сосудистой ножке

Д.В. Ручкин*, В.А. Козлов, М.М. Хамидов, Д.Е. Оконская, Н.Б. Ковалерова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: обосновать целесообразность применения сегмента тощей кишки на сосудистой ножке при эзофагопластике.
Материалы и методы. В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» 12 пациентам выполнили эзофагопластику комбинированным висцеральным трансплантатом. Из них 9 (75,0 %) пациентам сформировали желудочно-тощекишечный трансплантат и 3 (25,0 %) — толсто-тощекишечный. С незавершенной эзофагопластикой после лечения в других стационарах госпитализированы 2 (16,7 %) пациента: один пациент ранее перенес операцию Добромыслова — Торека по поводу спонтанного разрыва пищевода и один — операцию Льюиса, выполненную при раке пищевода, которая осложнилась несостоятельностью пищеводно-желудочного соустья. Эзофагэктомию с одномоментной пластикой пищевода выполнили 10 (83,3 %) пациентам, у 4 (40 %) из них — в сочетании с дистальной резекцией желудка. Показанием к операции у 3 больных явилась рубцовая стриктура пищевода и стеноз привратника, у 2 — ахалазия кардии терминальной стадии (у одного пациента — с язвенным стенозом привратника). Еще 3 больным эзофагэктомию выполнили по причине пептических стриктур: эзофагогастроанастомоза (n = 1), эзофагоэнтероанастомоза (n = 1) и пищевода после операции Ниссена (n = 1). Рецидив рака после проксимальной резекции желудка и гастрэктомии у 2 больных явился показанием к эзофагэктомии.
Результаты. Медиана продолжительности послеоперационного периода составила 11 [7; 29] дней. Послеоперационный период был гладким у 10 (83,3 %) пациентов. Несостоятельность шейного соустья выявлена у 1 (8,3 %) больного на 5-й день после пластики пищевода толсто-тощекишечным трансплантатом, которая разрешилась консервативно без повторной операции. Релапаротомия потребовалась 1 больному на 7-й день после операции по поводу желчного перитонита, причиной которого стал деструктивный бескаменный холецистит с перфорацией. Всех 12 пациентов выписали из клиники с полноценным питанием через рот. В отдаленном периоде под наблюдением оставались 11 (91,7 %) больных; у 1 (9,1 %) пациента через 1,5 месяца после пластики пищевода желудочно-тощекишечным трансплантатом развилась стриктура эзофагогастроанастомоза, которая разрешилась 4 курсами бужирования в течение первых 9 месяцев после операции. Других осложнений не отмечено.
Выводы. Сегмент тощей кишки на сосудистой ножке, используемый в целях эзофагопластики, в условии дефицита пластического материала позволяет не только одномоментно завершить реконструкцию, но и восстановить естественный пассаж пищи и предотвратить желчный рефлюкс.
Ключевые слова: эзофагопластика, сегмент тощей кишки на сосудистой ножке, комбинированный трансплантат, еюногастропластика, дефицит висцерального резерва.
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ручкин Д.В., Козлов В.А., Хамидов М.М., Оконская Д.Е., Ковалерова Н.Б. Эзофагопластика с применением сегмента тощей кишки на сосудистой ножке. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):75–85. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-75-85

Esophagoplasty Using a Jejunum Segment on a Vascular Pedicle

Dmitry V. Ruchkin*, Valentin A. Kozlov, Magomed M. Khamidov, Diana E. Okonskaya, Natalia B. Kovalerova
National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation

Aim: to substantiate the expediency of using a segment of the jejunum on a vascular pedicle in esophagoplasty.
Materials and methods. At the National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky, 12 patients underwent esophagoplasty with a combined visceral transplant, of which 9 (75.0 %) received a gastrointestinal graft and 3 (25.0 %) — a colon-jejunum one. Esophagectomy with simultaneous esophageal plastic surgery was performed in 10 (83.3 %) patients, in 4 (40 %) of them — in combination with distal gastric resection. The indication for surgery in 3 patients was cicatricial stricture of the esophagus and stenosis of the pylorus, in 2 — achalasia of the cardia of the terminal stage (in one patient — with ulcerative stenosis of the pylorus). Three more patients underwent

esophagectomy due to peptic strictures: esophagogastroanastomosis (*n* = 1), esophagoenteroanastomosis (*n* = 1) and esophagus after Nissen surgery (*n* = 1). Cancer recurrence after proximal gastric resection and gastrectomy in 2 patients was an indication for esophagectomy. Also, 2 (16.7 %) patients were hospitalized in the National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky with incomplete esophagoplasty: one person — after Dobromyslov — Torek surgery for spontaneous rupture of the esophagus, and one patient — after the unsuccessful Lewis surgery for esophageal cancer performed in other hospitals.

Results. The average duration of post-operative stay was 12.7 ± 6.3 days. The postoperative period was smooth in 10 (83.3 %) patients. The failure of the cervical anastomosis was revealed in 1 (8.3 %) patient on day 5 after esophageal plastic surgery with colon-jejunum graft, which was resolved conservatively without repeated surgery. Relaparotomy was required in one patient on day 7 after surgery for bile peritonitis, the cause of which was destructive acalculous cholecystitis with perforation. All 12 patients were discharged from the clinic with full nutrition through the mouth. In the long-term period, 11 (91.7 %) patients remained under observation, 1 (9.1 %) developed an esophagogastroanastomosis stricture 1.5 months after esophageal plastic surgery, which was resolved by 4 courses of bougation during the first 9 months after surgery. No other complications were noted.

Conclusion. The segment of the jejunum on the vascular pedicle, used for esophagoplasty, in the condition of a shortage of plastic material, allows not only to complete the reconstruction at once, but also to restore the natural passage of food and prevent bile reflux.

Keywords: esophagoplasty, jejunum segment on vascular pedicle, combined graft, jejunogastroplasty, deficiency of the visceral reserve

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

For citation: Ruchkin D.V., Kozlov V.A., Khamidov M.M., Okonskaya D.E., Kovalerova N.B. Esophagoplasty Using a Jejunum Segment on a Vascular Pedicle. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):75–85. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-75-85

Введение

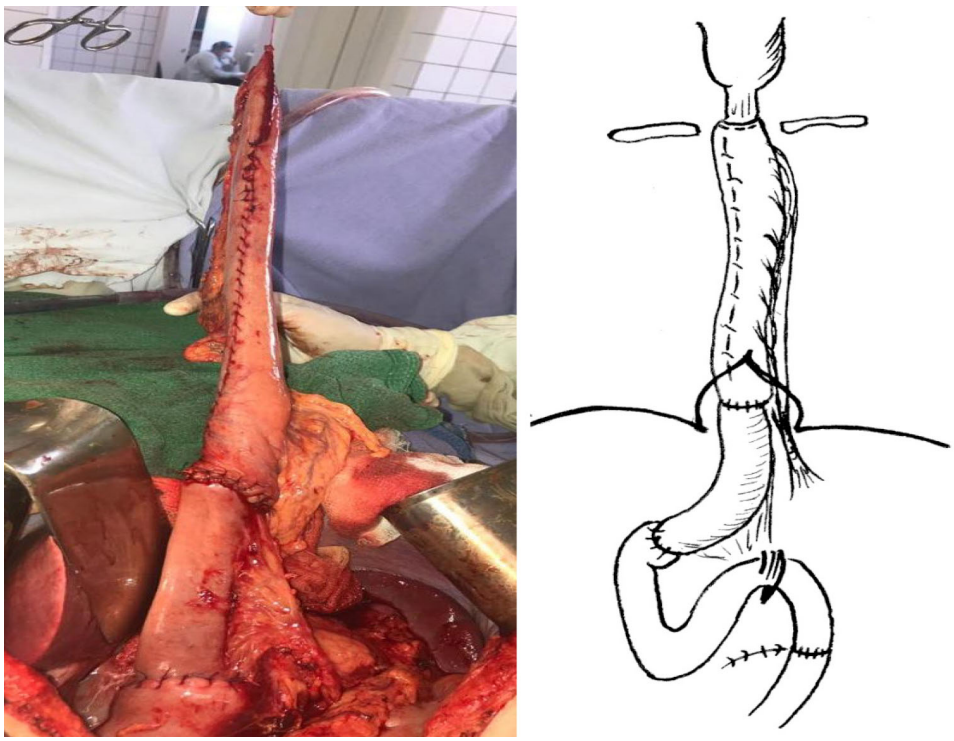
Желудок является приоритетным пластическим материалом для эзофагопластики, он обеспечивает естественную последовательность пищеварительного процесса и обладает надежным кровоснабжением. Неудивительно, что эзофагопластику желудочной трубкой в специализированных центрах рассматривают как стандартную [1, 2]. Однако не всегда желудок может оказаться пригодным для пластики пищевода из-за комбинированного поражения, сочетанных заболеваний или повреждения большой перигастральной сосудистой аркады после ранее перенесенных вмешательств. Тогда выполняют толсто- или тонкокишечную эзофагопластику, которая ассоциирована с большим количеством осложнений и более трудоемка [3]. По-прежнему не решен вопрос о способе завершения эзофагопластики при исходно недостаточной длине трансплантата, его некрозе или ишемии проксимального конца в условиях дефицита пластического материала. Эти обстоятельства вынуждают хирурга отказаться от первичной пластики пищевода, обрекая больных на многоэтапные вмешательства, которые удлиняют сроки лечения и ухудшают качество жизни. По мере роста хирургической активности и числа операций на пищеводе увеличивается абсолютное количество неудач и, соответственно, количество больных с незавершенной эзофагопластикой. Именно этим определен постоянный поиск вариантов рационального использования висцерального пластического материала для создания «искусственного пищевода» и завершения реконструкции.

Цель исследования: обосновать целесообразность применения сегмента тощей кишки на сосудистой ножке при эзофагопластике.

Материалы и методы

В отделении реконструктивной хирургии пищевода и желудка ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» (далее — НМИЦХ) сегмент тощей кишки на сосудистой ножке в качестве конструктивного компонента комбинированного висцерального трансплантата эзофагопластики применили у 12 пациентов. Из них у 9 (75,0 %) сформировали желудочно-тощекишечный трансплантат и у 3 (25,0 %) — толсто-тощекишечный. Трансхиатальным доступом эзофагэктомию выполнили 6 пациентам, трансторакальным — 4. Искусственный пищевод у 10 больных разместили в заднем средостении, у 2 — ретростернально.

Эзофагэктомию с одномоментной пластикой пищевода комбинированным трансплантатом выполнили 10 пациентам, из них 4 (40,0 %) — в сочетании с дистальной резекцией желудка. Показаниями к операции у 3 больных явилась рубцовая стриктура пищевода и стеноз привратника после комбинированного ожога, у 1 больного — ахалазия кардии терминальной стадии с язвенным стенозом двенадцатиперстной кишки (ДПК). Еще 3 больным эзофагэктомию выполнили по поводу стриктуры эзофагогастроанастомоза после операции Льюиса (*n* = 1), миграции манжеты в средостение после фундопликации по Ниссену с развитием тяжелого рефлюкс-эзофагита (*n* = 1) и ахалазии кардии



А Б

Рисунок 1. Желудочно-тонкокишечный трансплантат: А — интраоперационное фото кондуита; Б — схема завершенной реконструкции

Figure 1. Gastrointestinal graft: A — intraoperative photo of the conduit; Б — diagram of the completed reconstruction

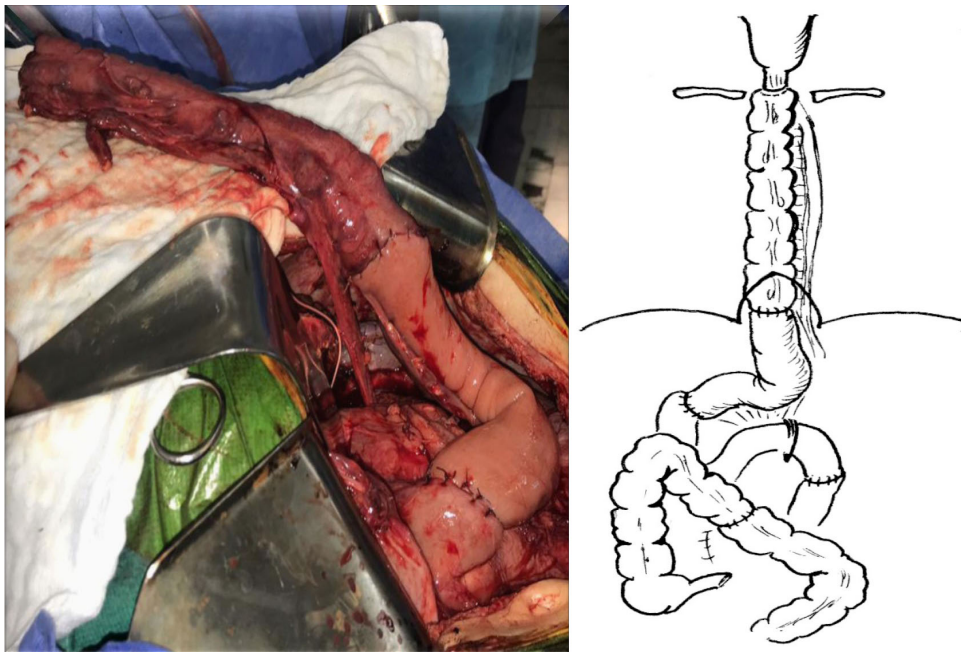
IV ст. ($n = 1$). Показанием к отсроченной операции у 2 пациентов была незавершенная пластика пищевода после эзофагэктомии: у 1 — после операции Добромыслова — Торека, выполненной по поводу спонтанного разрыва пищевода, у 1 — после неудачной операции Льюиса при раке пищевода.

Субтотальную эзофагопластику желудочно-тощекишечным трансплантатом (рис. 1) выполнили ввиду дефицита длины желудочного кондуита. У 7 больных желудок был резецирован: у 4 — в ходе эзофагэктомии, выполненной в НМИЦХ, и у 3 — на предшествующих этапах лечения. Повреждение эпигастральной дуги при формировании гастростомы в другом лечебном учреждении выявлено у 1 больного; еще у 1 пациента правая желудочно-сальниковая артерия была короткой, что не позволило создать трансплантат достаточной длины. После транссекции ДПК проксимальный конец короткого желудочного кондуита удалось вывести на шею, а возникший при этом диастаз с ДПК заместить сегментом тощей кишки на сосудистой ножке [4].

Эзофагэктомию с пластикой пищевода толсто-тощекишечным трансплантатом выполнили 2 (16,7 %) больным по поводу рецидива рака желудка, который локализовался у 1 пациента в зоне эзофагогастроанастомоза после проксимальной резекции желудка, и у 1 — в эзофагоеюноанастомозе после гастрэктомии. Еще у 1 пациента показанием к эзофагэктомии явилась протяженная пептическая стриктура, которая сформировалась через 8 лет после гастрэктомии. В ходе операции констатировали сегментарный тип ангиоархитектоники ободочной кишки, не позволивший сформировать трансплантат достаточной длины. Короткий толстокишечный сегмент переместили проксимально и вытянули на шею, а редуоденизацию выполнили посредством тощекишечной вставки (рис. 2). При этом сегмент длиной 25 см мобилизовали на 3-й паре тощекишечных сосудов и расположили его изоперистальтически.

Результаты

Послеоперационный период был гладким у 10 (83,3 %) пациентов. Медиана продолжительности послеоперационного периода составила 11 [7; 29] дней. Релапаротомия потребовалась 1 (8,3 %) больному на 7-й послеоперационный день по поводу желчного перитонита, причиной



А Б

Рисунок 2. Толсто-тонкокишечный трансплантат: А — интраоперационное фото сформированного трансплантата; Б — схематично завершенный вид реконструкции

Figure 2. Coloenteric graft: A — intraoperative photo of the formed graft; Б — schematic of the completed view of the reconstruction

которого стал деструктивный бескаменный холецистит с перфорацией. Несостоятельность шейного соустья выявлена у 1 больного на 5-й послеоперационный день после пластики пищевода толстотощекишечным трансплантатом. Негерметичность соустья выявили при контрольной рентгенографии с пероральным приемом водорастворимого контраста в виде линейного затека в средостение без клинических проявлений. Больной получал парентеральное и энтеральное питание в течение 5 дней, и на 10-й послеоперационный день на контрольной рентгенограмме признаков несостоятельности уже не было. Всех 12 пациентов выписали из клиники с полноценным питанием через рот.

В отдаленном периоде 1 (8,3 %) больной был потерян для наблюдения сразу после выписки, другие 11 (91,7 %) оставались под динамическим контролем, 3 (27,3 %) из них умерли. Причиной смерти 1 (9,1 %) больной стало прогрессирование злокачественной опухоли желудка через 1,5 года после реконструктивной операции. Другие 2 (18,2 %) пациента умерли от пневмонии (у 1 — COVID-19 ассоциированной) через 1 и 3 месяца после выписки из стационара. Сроки наблюдения составили от 1 года до 6 лет. Через 1,5 месяца у 1 (9,1 %) больной после пластики пищевода желудочно-тощекишечным трансплантатом развилась стриктура эзофагогастроанастомоза, которая разрешилась 4 курсами бужирования в течение первых 9 месяцев после операции. Других осложнений не отмечено.

Прибавка в весе в отдаленном периоде зафиксирована у всех пациентов, у 2 (25,0 %) — от 1 до 5 кг, и у 6 (75,0 %) — от 5 кг и выше. В общей группе больных медиана массы тела составила 55,5 [50; 61] кг до операции и 60 [54; 75] кг — после. Медиана индекса массы тела до операции составляла 16,5 [15; 21] кг/м^2, в отдаленном периоде — 20,4 [19; 25,5] кг/м^2. Диету и режим питания не соблюдают 4 (50 %) пациента, т.е. питаются с общего стола, они же полностью восстановили трудовую деятельность и вернулись на прежнюю работу. Другие 4 больных строго соблюдают 4–5-разовый прием пищи и предписанный гастроэнтерологом рацион питания.

Жалобы на изжогу после приема пищи выявлены у 1 (12,5 %) больной после пластики пищевода желудочно-тощекишечным трансплантатом; изжога купируется приемом антацидных препаратов. При этом признаков рефлюкс-эзофагита по данным ФГДС не выявлено ни у одного больного.

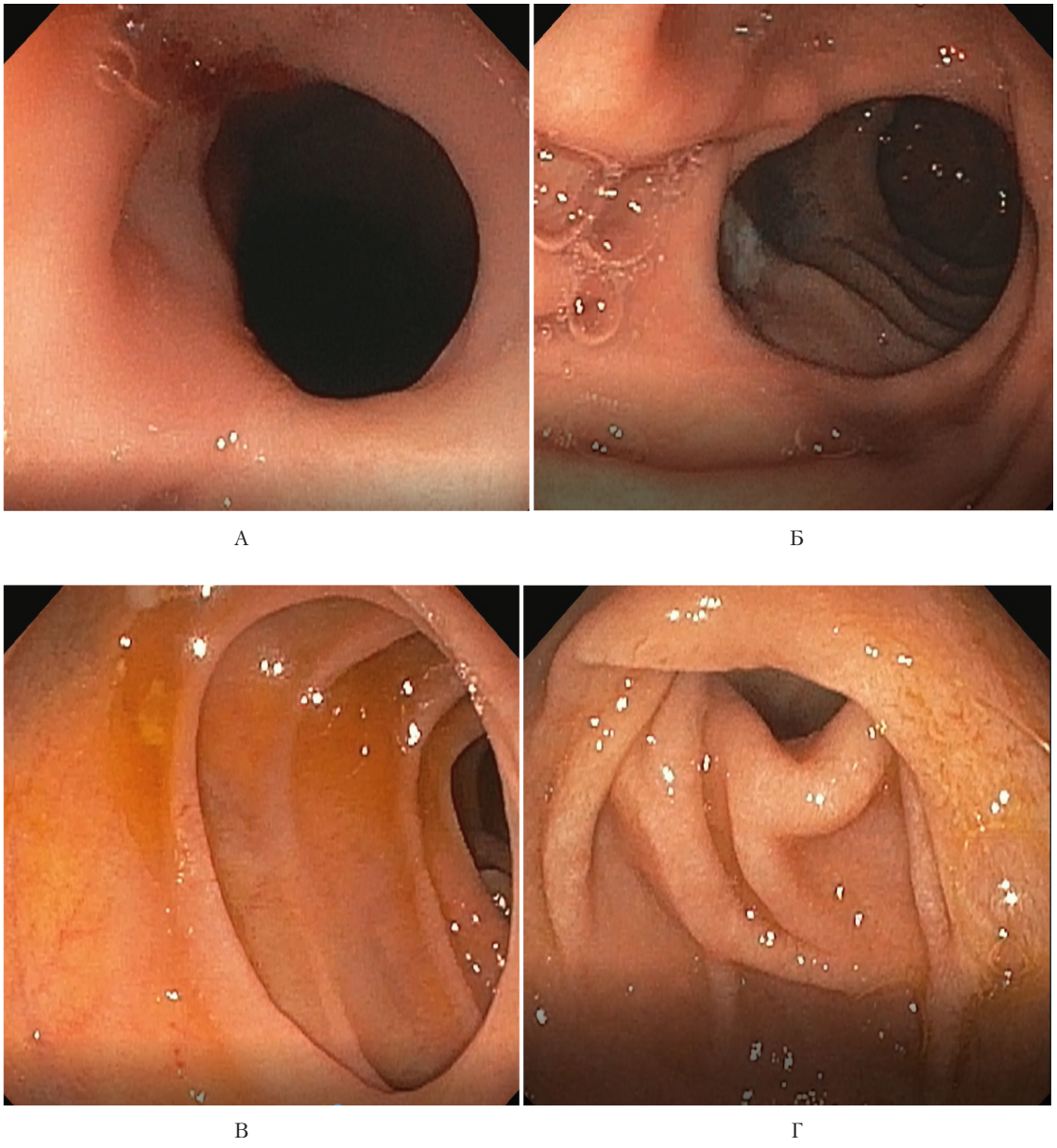
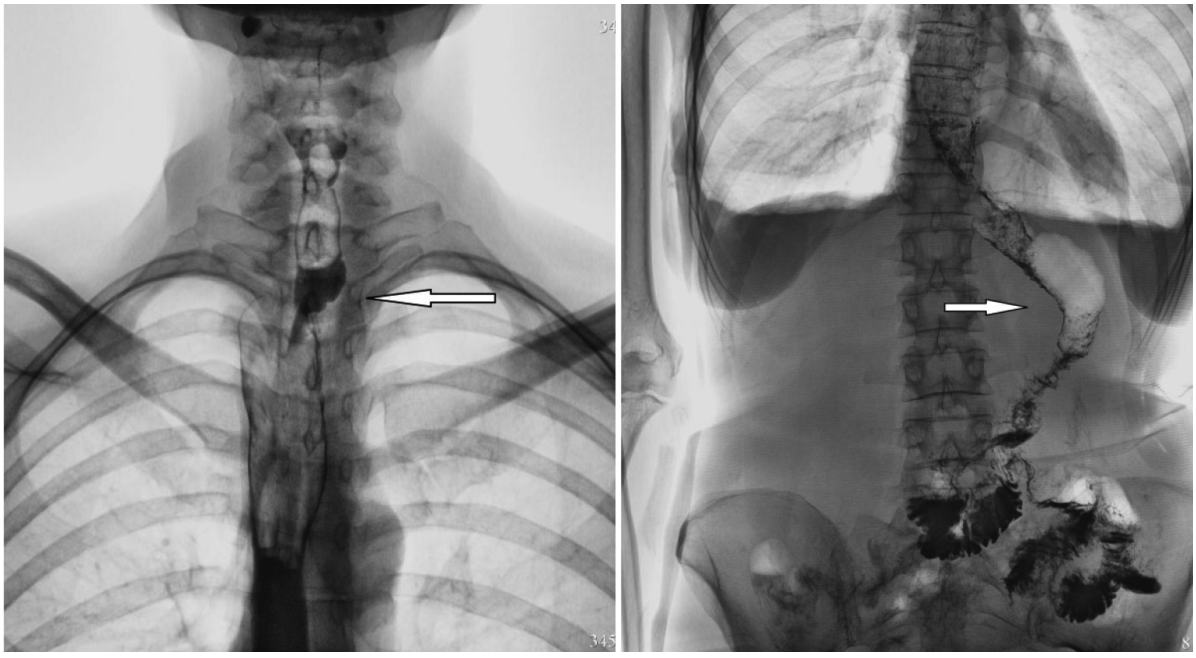


Рисунок 3. Эндоскопическое исследование желудочно-тонкокишечного трансплантата через 3 года после операции: А — пищеводный анастомоз; Б — желудочно-тонкокишечное соустье; В — тощекишечная вставка; Г — дуоденальный анастомоз

Figure 3. Endoscopic examination of the gastrointestinal graft 3 years after surgery: A — esophageal anastomosis; Б — gastro-intestinal junction; В — jejunal insertion; Г — duodenal anastomosis

Также не отмечено следов желчи в желудочном и толстокишечном сегментах комбинированного трансплантата. Дуоденальное содержимое находили лишь в тощекишечной вставке, которое за счет изоперистальтической направленности сегмента не достигало пищеводного соустья (рис. 3).

Рентгенографию в отдаленном периоде выполнили 6 пациентам: 5 — после пластики пищевода желудочно-тощекишечным трансплантатом и 1 — после пластики толсто-тощекишечным трансплантатом. Пищеводные анастомозы были проходимы без признаков аспирации контраста в дыхательные пути (рис. 4А). Желудочный и толстокишечный фрагменты трансплантата не были деформированы, не имели патологических сужений и изгибов. Контраст практически сразу эвакуировался в тощекишечный сегмент и равномерно по нему распределялся. Во всех наблюдениях отмечалось



А Б

Рисунок 4. Рентгенограммы желудочно-тонкокишечного трансплантата с пероральным приемом сульфата бария через 3 года после операции: стрелками указаны пищеводный анастомоз (А) и тощекишечный сегмент (Б)

Figure 4. Radiographs of the gastrointestinal graft with oral administration of barium sulfate 3 years after surgery: the arrows indicate the esophageal anastomosis (А) and the jejunal segment (Б)

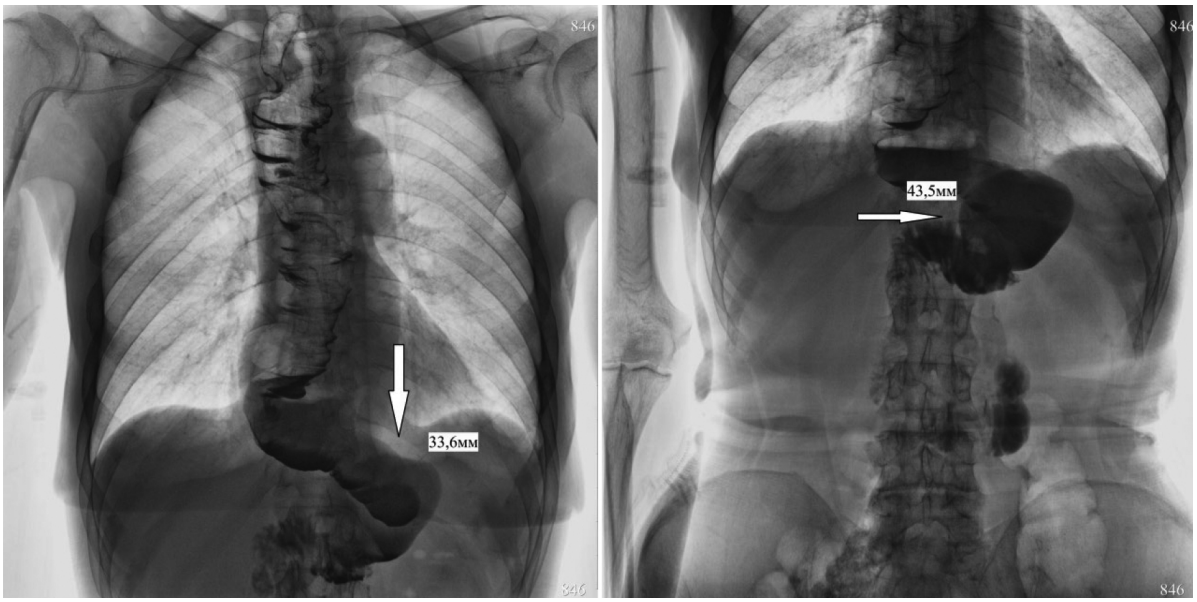
расширение проксимального отдела сегмента в отдаленном периоде со сглаживанием керкринговых складок (рис. 4Б). Первые порции контраста поступали в ДПК сразу после заполнения кишечного сегмента и депонировались в ней. Дальнейшая эвакуация носила порционный характер, по мере опорожнения ДПК. Таким образом, порционная эвакуация контраста из трансплантата зависит от сократительной способности ДПК и начальных отделов тощей кишки. Тощекишечный сегмент в составе комбинированного трансплантата, благодаря способности к расширению, отчасти обладает и резервуарной функцией. В одном наблюдении выявили ширину сегмента на всем протяжении от 3,5 до 4,5 см (рис. 5), без задержки эвакуации в ДПК. Считаем, что рассматривать отдельно резервуарную функцию сегмента тощей кишки без учета времени опорожнения ДПК не стоит, так как скорость эвакуации пищи обеспечивается совокупностью факторов. Дистальная часть кишечного трансплантата с течением времени принимает горизонтальное положение, своим изгибом препятствуя «сквозному» прохождению контраста в ДПК и его регургитации (рис. 5А).

Полученные результаты комбинированной пластики пищевода висцеральными фрагментами на естественном источнике кровоснабжения оценили как благоприятные с учетом того, что у данной когорты больных перспектива восстановления полноценного перорального питания была сомнительной.

Обсуждение

Сегодня может показаться, что тощекишечная эзофагопластика, которая на заре реконструктивной хирургии являлась основным вариантом замещения пищевода, несправедливо забыта. В 1906 г. швейцарский хирург из Берна C. Travel при помощи сегмента тощей кишки на сосудистой ножке усовершенствовал гастростому, расположив кондуит между желудком и передней брюшной стенкой [5]. Идея заключалась в следующем: автор расположил сегмент антиперистальтически по отношению к желудку с расчетом на то, что обратная перистальтика предотвратит вытекание желудочного содержимого наружу. Эта хирургическая методика послужила прообразом еюноэзофагопластики.

В том же году C. Roux предпринял попытку субтотальной тонкокишечной подкожной пластики пищевода 11-летнему мальчику, который вследствие отравления каустической содой страдал сужением пищевода [6]. Больной нуждался в гастростомии, и C. Roux задумал мобилизовать настолько длинный тонкокишечный сегмент по C. Travel, чтобы дотянуть его не до эпигастральной области, а до шеи и соединить с неизмененным отделом пищевода.



А Б

Рисунок 5. Рентгенограммы толсто-тонкокишечного трансплантата с пероральным приемом сульфата бария через 1 год после операции: стрелками указана тощекишечная вставка сразу после приема контраста (А) и через 3 минуты (Б)

Figure 5. Radiographs of the coloenteric graft with oral administration of barium sulfate 1 year after surgery: arrows indicate the jejunal insertion immediately after administration of contrast (А) and in 3 minutes (Б)

Закончить операцию в один этап он не смог ввиду дефицита длины тонкокишечного трансплантата, который расположил кпереди от поперечной ободочной кишки. Операция тогда завершилась гастростомией по C. Travel. Соединить кишечный сегмент с пищеводом на шее удалость только в 1911 г. после неоднократной ремобилизации из-за стриктуры и свищей в зоне эзофагоеюноанастомоза. Только в 1912 г. C. Roux продемонстрировал этого пациента на хирургическом конгрессе в Париже.

П.А. Герцен в декабре 1907 г. на VII съезде хирургов в Санкт-Петербурге доложил о первом в мире успешном создании искусственного пищевода из тонкой кишки в три этапа. Тогда же П.А. Герцен указал на слабые стороны методики C. Roux, видоизменив ее. Автор провел трансплантат позади ободочной кишки через желудочно-ободочную связку [7]. Данный прием позволил сократить путь до шеи и избежать дополнительного пересечения сосудистых аркад, сохраняя более надежное кровоснабжение трансплантата. Модификация П.А. Герцена все же не позволила решить один главный вопрос — формирования длинного сегмента тонкой кишки, достаточного для одномоментного соединения трансплантата с шейной частью пищевода. Почти каждая операция сопровождалась частичным или полным некрозом мобилизованной кишки, а больные погибали от септических осложнений. Накопленный опыт еюноэзофагопластики того времени в исполнении лучших хирургов Европы привел к мнению, что субтотальная тонкокишечная пластика ненадежна и небезопасна [5].

В 1926 г. профессор В.Н. Шамов выступил с докладом на XVIII съезде российских хирургов в Москве, где предложил принципиально новый подход к тонкокишечной пластике пищевода [8]. Сегмент тощей кишки он обертывал кожей, предварительно десерозируя стенку кишки, и в несколько этапов пересекал ее брыжейку, прерывая тем самым естественный путь кровоснабжения. Окутанный кожей тонкокишечный трансплантат целиком питался за счет сосудов, прорастающих из подкожной клетчатки. Метод с успехом применили на практике у двух больных. Через 20 лет в журнале «Annals of Surgery» W.P. Longmire и M.M. Ravitch в статье «A new method for constructing an artificial esophagus» опубликовали опыт тонкокишечной пластики пищевода в эксперименте на 14 собаках и в клинике на 3 пациентах. Авторы точно воспроизвели идею В.Н. Шамова 1926 г., представив ее как собственное изобретение.

В 1946 г. W.P. Longmire опубликовал в журнале «Journal of Thoracic Surgery» еще одно «новое» предложение, касающееся еюноэзофагопластики. Речь идет о реваскуляризации свободного тощекишечного трансплантата от внутригрудной артерии [9]. Однако еще в 1926 г. на XVIII съезде

российских хирургов в Москве Е.Ю. Крамаренко предложил мобилизовать тонкокишечный трансплантат по Ру — Герцену не на одной, а на двух сосудистых ножках, одну из которых использовать для артериального и венозного анастомозов с сосудами шеи [10]. Это предложение послужило толчком к развитию микрососудистой реконструктивной хирургии верхних отделов пищеварительного тракта как в России, так и за рубежом.

Спустя столетие можно констатировать, что методики дополнительной или полной реваскуляризации висцеральных трансплантатов в целях эзофагопластики так и не получили должного развития, оставаясь и сегодня предметом дискуссии. Более того, представленные в литературе результаты нельзя признать удовлетворительными. Так S.H. Blackmon et al. (2012) после полной реваскуляризации тонкокишечного трансплантата от сосудов шеи выявили 32 % несостоятельности эзофагоеюноанастомозов из-за ишемии, 8 % некрозов трансплантата и 10 % 90-дневной летальности от септических осложнений [11]. A.C. Mays et al. (2019) доложили лишь об 1 % некрозов тонкокишечного трансплантата, при этом отметили 42 % других хирургических осложнений, таких как свищи, стриктуры, несостоятельность шейного анастомоза [12]. По данным Г.Н. Горбунова (2005), частота некроза искусственного пищевода из тонкой кишки с питанием от шейных или внутригрудных сосудов составляет 10,6 %. Мы видим, что предложенные способы реваскуляризации висцеральных трансплантатов технически несовершенны и показания к ним не определены [13]. A. Maier et al. (2002) утверждают, что с течением времени лишенный иннервации свободный реваскуляризованный сегмент кишки может полностью утратить перистальтику и нормальную проходимость [14].

Субтотальная эзофагопластика тонкой кишкой на сосудистой ножке сегодня исключительная редкость [15]. Причина этому — неблагоприятная ангиоархитектоника, позволяющая лишь в 33 % сформировать трансплантат достаточной длины [16]. Кроме этого, природная извитость тонкой кишки предполагает резекцию 1–3 избыточных петель для выпрямления трансплантата, что в известной степени удлиняет и усложняет реконструкцию. Поэтому сегодня показанием к еюноэзофагопластике является дефицит висцерального резерва — непригодность желудка и ободочной кишки [5, 17]. С уверенностью можно сказать, что опыт С.С. Юдина (1954), составляющий 318 антеторакальных пластик пищевода тонкой кишкой с летальностью 9 %, навсегда останется самым большим в мире [16]. Следует отметить, что лишь в 43,5 % С.С. Юдину удалось соединить трансплантат с шейным отделом пищевода в два или три этапа. У остальных больных для завершения реконструкции автор использовал кожную вставку между коротким тонкокишечным трансплантатом и шейным отделом пищевода.

Современные принципы реконструктивной хирургии пищевода исключают использование трансплантатов, созданных из кожи, мышечно-фасциальных лоскутов и аллогенного материала. Кроме того, любой способ эзофагопластики призван быть одномоментным и, по сути, окончательным вмешательством для каждого больного. Объективным фактором, усложняющим реконструкцию, является комбинированное или сочетанное с пищеводом поражение органов пищеварительного тракта, в первую очередь желудка, которое не позволяет использовать его в качестве пластического материала. В такой ситуации необходим альтернативный вариант эзофагопластики с минимумом негативных последствий для больного.

Оригинальное решение предложили ученые из Японии во главе с профессором M. Watanabe (2014) [18]. После тотальной эзофагэктомии для формирования высокого глоточного анастомоза они отсекли желудок от ДПК, резецировали антральный отдел и сформированный в виде трубки желудочный трансплантат с питанием на правых желудочно-сальниковых сосудах провели на шею. Прием «транссекции ДПК» придал мобильность желудочному кондуиту, что позволило выполнить высокое соустье в зоне наиболее благоприятного кровоснабжения без натяжения тканей. Аборальный конец трансплантата соединили с Ру-петлей тощей кишки. В 1 (20 %) наблюдении выявили несостоятельность шейного анастомоза, которая разрешилась консервативно в течение 38 дней после операции. Подобный оперативный прием ранее использовал M. Yamagishi (1970), выполнив 17 шунтирующих эзофагопластик при раке грудного отдела пищевода с 2 (11,8 %) несостоятельностями эзофагогастроанастомоза и без случаев некроза трансплантата [19].

Перемещение любого висцерального фрагмента в целях эзофагопластики наносит тот или иной ущерб пищеварению, нарушается всасываемость и усвояемость пищи [20]. Важной задачей реконструктивного этапа пластики пищевода является минимизация этих нарушений, частота и тяжесть которых служит основным критерием оценки его эффективности и физиологичности. Мы считаем включение ДПК в пассаж пищи обязательным условием эзофагопластики, позволяющим избежать тяжелых диспепсических расстройств пищеварения в отдаленном периоде. Реализация этого принципа возможна посредством интерпозиции изоперистальтического тощекишечного сегмента на сосудистой ножке между коротким висцеральным трансплантатом и ДПК по типу еюногастропластики. Данное решение возникло неслучайно — сегодня в НМИЦХ еюногастропластика является стандартным вариантом реконструкции пищеварительного тракта после проксимальной резекции желудка и гастрэктомии.

В литературе имеются единичные сообщения об использовании кишечного фрагмента на естественном

источнике кровоснабжения при сегментарной эзофагопластике при болезнях искусственного пищевода. T. Randjelovic et al. (2007) доложили о 7 реконструкциях шейного соустья после эзофагэктомии коротким (10 см) сегментом тощей кишки на длинной сосудистой ножке [21]. Некрозов трансплантата не было, у 1 (14,3 %) больного в отдаленном периоде зафиксировали дисфагию с аспирационным синдромом. T.J. Watson et al. (1998) при избыточной петле толстокишечного трансплантата с нарушением проходимости 5 больным выполнили реконструкцию сегментом тощей кишки на сосудистой ножке [22]. Авторы резецировали дистальную часть толстокишечного трансплантата вместе с проксимальным отделом желудка, а возникший диастаз замещали изоперистальтической тонкокишечной вставкой. У 1 (20 %) больного зафиксирована несостоятельность гастроэнтероанастомоза.

В НМИЦХ традиционно следуют стандартному алгоритму выбора пластического материла для эзофагопластики: желудок, левая половина толстой кишки (включая поперечную), тонкая кишка, правая половина толстой кишки (без слепой и подвздошной) [5]. Способ комбинированной пластики пищевода с использованием сегмента тощей кишки позволил пересмотреть традиционный алгоритм. Внедренный вариант реконструкции дал возможность использовать «скомпрометированные» органы желудочно-кишечного тракта для создания искусственного пищевода. Например, не всегда можно использовать для субтотальной эзофагопластики патологически измененный или оперированный желудок из-за дефицита длины выкраиваемого из его большой кривизны кондуита. Но при интактных правых желудочно-сальниковых сосудах из короткой желудочной трубки и сегмента тощей кишки на питающей ножке можно создать комбинированный трансплантат достаточной длины, сохранив тем самым ободочную кишку в резерве. При отсутствии желудка и непригодности ободочной кишки для субтотальной пластики пищевода по причине рассыпного варианта ангиоархитектоники (либо резекции в анамнезе) можно мобилизовать короткий (35–40 см) толстокишечный трансплантат и переместить его на шею, а редуоденизацию выполнить при помощи тощекишечной вставки, не прибегая к субтотальной еюноэзофагопластике. Интерпозиция (перемещение) фрагмента тонкой кишки (20–25 см) существенно не сказывается на процессе пищеварения в условиях сохраненного физиологического пассажа пищи. Происходит лишь перераспределение сорбционных свойств слизистой начальных отделов кишечника, что не влияет на интенсивность полостного всасывания и расщепление принимаемой пищи. Кроме того, анатомо-функциональные особенности тонкой кишки, например ее тонус и двигательная активность, предотвращают рефлюкс и регургитацию пищи.

Считаем, что применение тощекишечного сегмента для пластики пищевода оправдано при создании комбинированного висцерального трансплантата по типу еюногастропластики в условиях дефицита пластического материала либо для его сохранения путем устранения диастаза между коротким желудочным (толстокишечным) трансплантатом и ДПК. Очевидно, что этот вариант реконструкции не для рутинного применения, но он может стать рациональным решением в сложных и нестандартных ситуациях. Приоритет следует отдавать проверенным временем и практикой стандартным методикам формирования висцеральных трансплантатов с учетом индивидуальных особенностей каждого больного.

Выводы

Тощекишечный сегмент на сосудистой ножке, используемый в целях эзофагопластики, — это не только конструктивное, но и функциональное звено между коротким висцеральным трансплантатом и ДПК, которое позволяет одномоментно завершить реконструкцию, рационально использовать пластический резерв эзофагопластики, восстановить естественный пассаж пищи и предотвратить желчный рефлюкс.

Литература / References

1. *Molinaro F., Angotti R., Bindi E., Pellegrino C., Casini L., Messina M., et al.* An European multicentric study of esophageal replacements: Gastric pull-up, jejunal interposition, colonic interposition. *Allied J Clin Path*. 2017;1(1):9–12.
2. *Hung P.C., Chen H.Y., Tu Y.K., Kao Y.S.* A comparison of different types of esophageal reconstructions: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11(17):5025. DOI: 10.3390/jcm11175025
3. *Constantinoiu S., Achim F., Constantin A.* Use of the stomach in esophageal reconstructive surgery in era of minimally invasive approach. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(6):809–25. DOI: 10.21614/chirurgia.113.6.809
4. *Ручкин Д.В., Козлов В.А.* Способ эзофагопластики комбинированным висцеральным трансплантатом после субтотальной эзофагэктомии при сочетанных поражениях пищевода и желудка: *Патент № 2770554 Рос. Федерация*; МПК A61B17/11, A61B17/11. № 2021135697: заявл. 05.12.2021; опубл. 18.04.2022. [*Ruchkin D.V., Kozlov V.A.* Method of esophagoplasty using a combined visceral graft after subtotal esophagectomy for combined lesions of the esophagus and stomach: *Patent No. 2770554 of the Russian Federation*; MPK A61V17/11, A61V17/11. Application No. 2021135697 submitted on December 5, 2021, published on April 18, 2022. (In Russ)].
5. *Черноусов А.Ф., Ручкин Д.В., Черноусов Ф.А., Балалыкин Д.А.* Болезни искусственного пищевода. М.: *Издательский дом Видар-М*; 2008. [*Chernousov A.F., Ruchkin D.V., Chernousov F.A., Balalykin D.A.* Diseases of the artificial esophagus. Moscow: *Vidar-M Publ.*, 2008. (In Russ.)].
6. *Roux C.* L'oesophago-jejuno-gastrostomose, nouvelle operation pour retrecissement infranchissable de l'oesophage. *Sem Med*. 1907;4:37–40.
7. *Герцен П.А.* Случай доброкачественного сужения пищевода, оперированного по видоизмененному способу Ру. *Труды VII съезда российских хирургов*. СПб.,

1908:210–3. [*Herzen P.A.* A case of benign narrowing of the esophagus treated using a modified Roux technique. *Trudy VII s"ezda rossiyskikh khirurgov*. Saint Petersburg, 1908:210–3. (In Russ.)].
8. *Шамов В.Н.* Новый принцип использования кишечной петли для антеторакальной эзофагопластики. *Новый хирургический архив.* 1926;11(1–2):140–50. [*Shamov V.N.* A new principle for using an intestinal loop in antithoracic esophagoplasty. *Novyy khirurgicheskiy arkhiv.* 1926;11(1–2):140–50. (In Russ.)].
9. *Longmire W.P., Ravitch M.M.* A new method for constructing an artificial esophagus. *Ann Surg*. 1946;123(5):819–34.
10. *Крамаренко Е.Ю.* Выступление в прениях. *Труды XVIII съезда российских хирургов.* 1926:82. [*Kramarenko E.Yu.* Speech at the debate. *Trudy XVIII s"ezda rossiyskikh khirurgov*. 1926:82. (In Russ.)].
11. *Blackmon S.H., Correa A.M., Skoracki R., Chevray P.M., Kim M.P., Mehran R.J., et al.* Supercharged pedicled jejunal interposition for esophageal replacement: A 10-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(4):1104–11. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.123
12. *Mays A.C., Yu P., Hofstetter W., Liu J., Xue A., Klebuc M., et al.* The supercharged pedicled jejunal flap for total esophageal reconstruction: A retrospective review of 100 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(5):1171–80. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006171
13. *Горбунов Г.Н.* Обоснование и оценка эффективности пластики пищевода реваскуляризированным аутотрансплантатом из тонкой кишки: *автореферат дисс. ... докт. мед. наук*. СПб., 2005. [*Gorbunov G.N.* Justification and evaluation of the effectiveness of esophageal plastic surgery using a revascularized autograft from the small intestine: *Abstract of the Dr. Sci. (Med.) Thesis.* Saint Petersburg, 2005. (In Russ.)].
14. *Maier A., Pinter H., Tomaselli F., Sankin O., Gabor S., Ratzenhofer-Komenda B., et al.* Retrosternal pedicled jejunum interposition an alternative for reconstruction after total esophago-gastrectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(5):661–5. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00522-5
15. *Ручкин Д.В., Назарьев П.И., Оконская Д.Е., Савельева В.А.* Отсроченная повторная пластика пищевода тонкой кишкой после эзофагогастрэктомии. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2022;10(1):149–58. [*Ruchkin D.V., Nazaryev P.I., Okonskaya D.E., Savelyeva V.A.* Delayed repeated plastic surgery for the esophagus using the small intestine after esophagogastrectomy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(1):149–58. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-1-149-158
16. *Юдин С.С.* Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода. М.; 1954:271. [*Yudin S.S.* Reconstructive surgery for esophageal obstruction. Moscow, 1954:271. (In Russ.)].
17. *Razdan S.N., Albornoz C.R., Matros E., Paty P.B., Cordeiro P.G.* Free jejunal flap for pharyngoesophageal reconstruction in head and neck cancer patients: An evaluation of donor-site complications. *J Reconstr Microsurg*. 2015;31(9):643–6. DOI: 10.1055/s-0035-1556872
18. *Watanabe M., Baba Y., Yoshida N., Ishimoto T., Sakaguchi H., Kawasuji M., et al.* Modified gastric pull-up reconstructions following pharyngolaryngectomy with total esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2014;27(3):255–61. DOI: 10.1111/dote.12086
19. *Yamagishi M., Ikeda N., Yonemoto T.* An isoperistaltic gastric tube. New method of esophageal replacement. *Arch Surg*. 1970;100(6):689–92. DOI: 10.1001/archsurg.1970.01340240057012
20. *Altorjay A., Kiss J., Paál B., Tihanyi Z., Luka F., Farsang Z., et al.* The place of gastro-jejuno-duodenal interposition following limited esophageal resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(2):296–300. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.04.039
21. *Randjelovic T., Dikic S., Filipovic B., Gacic D., Bilanovic D., Stanisavljevic N.* Short-segment jejunoplasty: The option treatment in the management of benign esophageal stricture. *Dis Esophagus*. 2007;20(3):239–46. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00679.x
22. *Watson T.J., DeMeester T.R., Kauer W.K., Peters J.H., Hagen J.A.* Esophageal replacement for end-stage benign esophageal disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(6):1241–7. DOI: 10.1016/S0022-5223(98)70205-3

Сведения об авторах

Ручкин Дмитрий Валерьевич* — доктор медицинских наук, руководитель отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: ruchkindmitriy@gmail.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9068-3922

Козлов Валентин Александрович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: kozipan@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4926-116X

Хамидов Магомед Магомедович — аспирант отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: khmadik@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0411-581X

Information about the authors

Dmitry V. Ruchkin* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: ruchkindmitry@gmail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9068-3922

Valentin A. Kozlov — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: kozipan@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4926-116X

Magomed M. Khamidov — Postgraduate of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: khmadik@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0411-581X

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

Оконская Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: cool_green_alien@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7460-4884

Ковалерова Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: kovalerova.nat@gmail.com;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6951-1816

Diana E. Okonskaya — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: cool_green_alien@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7460-4884

Natalia B. Kovalerova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher fellow of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: kovalerova.nat@gmail.com;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6951-1816

Поступила: 30.01.2024 Принята: 11.03.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 30.01.2024 Accepted: 11.03.2024 Published: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-75-85
UDC 616.329-089.844-031:611.343-032

Esophagoplasty Using a Jejunum Segment on a Vascular Pedicle

Dmitry V. Ruchkin*, Valentin A. Kozlov, Magomed M. Khamidov, Diana E. Okonskaya, Natalia B. Kovalerova

National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russian Federation

Aim: to substantiate the expediency of using a segment of the jejunum on a vascular pedicle in esophagoplasty.
Materials and methods. At the National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky, 12 patients underwent esophagoplasty with a combined visceral transplant, of which 9 (75.0 %) received a gastrointestinal graft and 3 (25.0 %) — a colon-jejunum one. Esophagectomy with simultaneous esophageal plastic surgery was performed in 10 (83.3 %) patients, in 4 (40 %) of them — in combination with distal gastric resection. The indication for surgery in 3 patients was cicatricial stricture of the esophagus and stenosis of the pylorus, in 2 — achalasia of the cardia of the terminal stage (in one patient — with ulcerative stenosis of the pylorus). Three more patients underwent esophagectomy due to peptic strictures: esophagogastroanastomosis (n = 1), esophagoenteroanastomosis (n = 1) and esophagus after Nissen surgery (n = 1). Cancer recurrence after proximal gastric resection and gastrectomy in 2 patients was an indication for esophagectomy. Also, 2 (16.7 %) patients were hospitalized in the National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky with incomplete esophagoplasty: one person — after Dobromyslov — Torek surgery for spontaneous rupture of the esophagus, and one patient — after the unsuccessful Lewis surgery for esophageal cancer performed in other hospitals.
Results. The average duration of post-operative stay was 12.7 ± 6.3 days. The postoperative period was smooth in 10 (83.3 %) patients. The failure of the cervical anastomosis was revealed in 1 (8.3 %) patient on day 5 after esophageal plastic surgery with colon-jejunum graft, which was resolved conservatively without repeated surgery. Relaparotomy was required in one patient on day 7 after surgery for bile peritonitis, the cause of which was destructive acalculous cholecystitis with perforation. All 12 patients were discharged from the clinic with full nutrition through the mouth. In the long-term period, 11 (91.7 %) patients remained under observation, 1 (9.1 %) developed an esophagogastroanastomosis stricture 1.5 months after esophageal plastic surgery, which was resolved by 4 courses of bougation during the first 9 months after surgery. No other complications were noted.
Conclusion. The segment of the jejunum on the vascular pedicle, used for esophagoplasty, in the condition of a shortage of plastic material, allows not only to complete the reconstruction at once, but also to restore the natural passage of food and prevent bile reflux.
Keywords: esophagoplasty, jejunum segment on vascular pedicle, combined graft, jejunogastroplasty, deficiency of the visceral reserve
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ruchkin D.V., Kozlov V.A., Khamidov M.M., Okonskaya D.E., Kovalerova N.B. Esophagoplasty Using a Jejunum Segment on a Vascular Pedicle. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):75–85. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-75-85

Эзофагопластика с применением сегмента тощей кишки на сосудистой ножке

Д.В. Ручкин*, В.А. Козлов, М.М. Хамидов, Д.Е. Оконская, Н.Б. Ковалерова
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского», Москва, Российская Федерация

Цель исследования: обосновать целесообразность применения сегмента тощей кишки на сосудистой ножке при эзофагопластике.
Материалы и методы. В ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» 12 пациентам выполнили эзофагопластику комбинированным висцеральным трансплантатом. Из них 9 (75,0 %) пациентам сформировали желудочно-тощекишечный трансплантат и 3 (25,0 %) — толсто-тощекишечный. С незавершенной эзофагопластикой после лечения в других стационарах госпитализированы 2 (16,7 %) пациента: один пациент ранее перенес операцию Добромыслова — Торека по поводу спонтанного разрыва пищевода и один — операцию Льюиса, выполненную при раке пищевода, которая осложнилась несостоятельностью пищеводно-желудочного соустья. Эзофагэктомию с одномоментной пластикой пище-

вода выполнили 10 (83,3 %) пациентам, у 4 (40 %) из них — в сочетании с дистальной резекцией желудка. Показанием к операции у 3 больных явилась рубцовая стриктура пищевода и стеноз привратника, у 2 — ахалазия кардии терминальной стадии (у одного пациента — с язвенным стенозом привратника). Еще 3 больным эзофагэктомию выполнили по причине пептических стриктур: эзофагогастроанастомоза (n = 1), эзофагоэнтероанастомоза (n = 1) и пищевода после операции Ниссена (n = 1). Рецидив рака после проксимальной резекции желудка и гастрэктомии у 2 больных явился показанием к эзофагэктомии.

Результаты. Медиана продолжительности послеоперационного периода составила 11 [7; 29] дней. Послеоперационный период был гладким у 10 (83,3 %) пациентов. Несостоятельность шейного соустья выявлена у 1 (8,3 %) больного на 5-й день после пластики пищевода толсто-тощекишечным трансплантатом, которая разрешилась консервативно без повторной операции. Релапаротомия потребовалась 1 больному на 7-й день после операции по поводу желчного перитонита, причиной которого стал деструктивный бескаменный холецистит с перфорацией. Всех 12 пациентов выписали из клиники с полноценным питанием через рот. В отдаленном периоде под наблюдением оставались 11 (91,7 %) больных; у 1 (9,1 %) пациента через 1,5 месяца после пластики пищевода желудочно-тощекишечным трансплантатом развилась стриктура эзофагогастроанастомоза, которая разрешилась 4 курсами бужирования в течение первых 9 месяцев после операции. Других осложнений не отмечено.

Выводы. Сегмент тощей кишки на сосудистой ножке, используемый в целях эзофагопластики, в условии дефицита пластического материала позволяет не только одномоментно завершить реконструкцию, но и восстановить естественный пассаж пищи и предотвратить желчный рефлюкс.

Ключевые слова: эзофагопластика, сегмент тощей кишки на сосудистой ножке, комбинированный трансплантат, еюногастропластика, дефицит висцерального резерва.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ручкин Д.В., Козлов В.А., Хамидов М.М., Оконская Д.Е., Ковалерова Н.Б. Эзофагопластика с применением сегмента тощей кишки на сосудистой ножке. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):75–85. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-75-85

Introduction

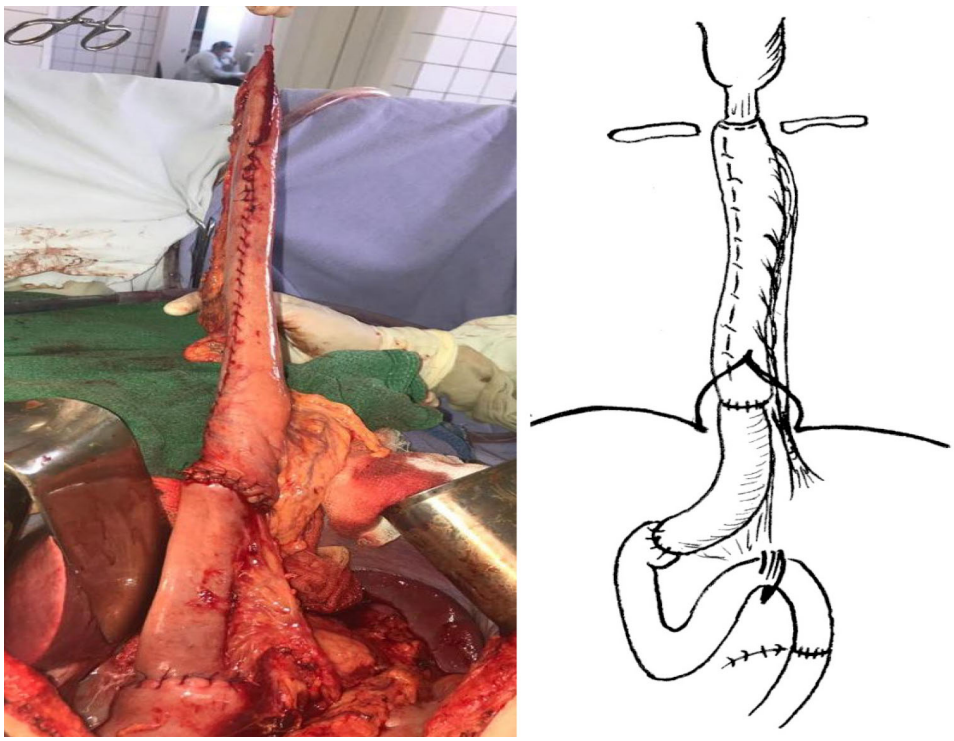
The stomach is a preferred plastic material for esophagoplasty, as it ensures the normal progression of the digestive process and has a reliable blood supply. Therefore, esophagoplasty using a gastric tube is considered standard in specialized centers [1, 2]. However, the use of the stomach for esophageal surgery may not always be possible due to combined injuries, concomitant conditions, or damage to the extensive vascular network around the stomach after previous interventions. In such cases, colonic or intestinal esophagoplasty may be performed, which carries a higher risk of complications and requires more labor [3]. One challenge in esophagoplasty is how to address esophageal repair with an initially inadequate graft length, necrosis or ischemia at the proximal end, in cases where there is limited access to plastic material. This issue remains unresolved. These circumstances force surgeons to abandon primary esophageal repair, leading to multi-stage procedures that prolong treatment and worsen quality of life for patients. As surgical activity and operations on the esophagus increase, so does the number of failed procedures and patients with incomplete esophageal reconstruction. This drives the constant search for ways to rationally use visceral plastic materials to create an artificial esophagus and achieve complete reconstruction.

Aim: to justify the use of a jejunal segment on a vascular pedicle for esophageal replacement.

Materials and methods

In the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach at the National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky (NMRC), a segment of the jejunum on a vascular pedicle was used as a constructive component in 12 patients undergoing combined visceral graft esophagoplasty. Of these patients, 9 formed a gastrointestinal graft, and 3 formed a coloenteric one. Esophagectomy was performed using a transhiatal approach in 6 patients and using a transthoracic approach in 4 patients. The artificial esophagus was placed in the posterior mediastinum in 10 patients and retrosternally — in 2 patients.

Esophagoplasty with simultaneous esophageal reconstruction with a combined transplant was performed in 10 patients. Of these, 4 (40.0 %) underwent the procedure together with distal gastrectomy. Indications for surgery in 3 patients were cicatricial stricture of the esophagus and pyloric stenosis after a combined burn, in 1 patient — terminal stage achalasia of the cardia with ulcerative stenosis of the duodenum. In another 3 patients, esophagectomy was performed due to stricture of the esophagogastrostomy after the Lewis operation (n = 1), cuff migration into the mediastinum after Nissen fundoplication with the development of severe reflux esophagitis (n = 1) and achalasia of the cardia stage IV (n = 1). Indication for delayed



A B

Figure 1. Gastrointestinal graft: A — intraoperative photo of the conduit; B — diagram of the completed reconstruction

Рисунок 1. Желудочно-тонкокишечный трансплантат: А — интраоперационное фото кондуита; В — схема завершенной реконструкции

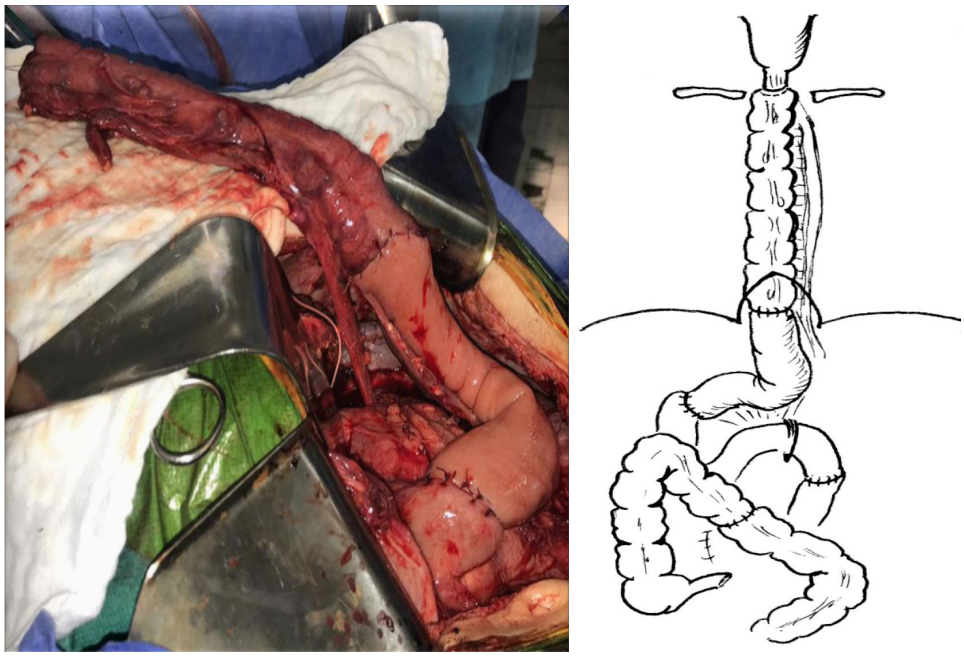
surgery in 2 patients was incomplete esophagoplasty after esophagectomy: in 1 patient — after the Dobromyslov — Torek operation performed for spontaneous rupture of the esophagus, in 1 patient — after an unsuccessful Lewis operation for esophageal cancer.

Subtotal esophagoplasty with a gastrointestinal graft (Fig. 1) was performed due to the shortage of the gastric conduit length. The stomach was resected in 7 patients: in 4 patients — during esophagectomy performed at the NMRC, and in 3 patients — at previous stages of treatment. Damage to the epigastric arch during gastrostomy formation at another medical institution was detected in 1 patient; in another patient, the right gastroepiploic artery was short, which did not allow creating a transplant of sufficient length. After transection of the duodenum, the proximal end of the short gastric conduit was brought out to the neck, and the resulting diastasis with the duodenum was replaced with a segment of jejunum on a vascular pedicle [4].

Esophagectomy with esophagoplasty using a coloenteric graft was performed in 2 patients (16.7 %) due to recurrent gastric cancer, which was localized in the area of the esophagogastrostomy after proximal gastrectomy in 1 patient and in the esophagojejunostomy after gastrectomy in 1 patient. In another patient, the indication for esophagectomy was an extended peptic stricture that developed 8 years after gastrectomy. During the operation, a segmental type of angioarchitecture of the colon was established, which did not allow forming a graft of sufficient length. The short colonic segment was moved proximally and pulled to the neck, and reduodenization was performed using a jejunal insertion (Fig. 2). In this case, a 25-cm-long segment was mobilized on the 3rd pair of jejunal vessels and positioned isoperistaltically.

Results

The postoperative period was smooth in 10 (83.3 %) patients. Its average duration was 12.7 ± 6.3 days. Relaparotomy was required in 1 (8.3 %) patient on the 7th postoperative day due to biliary peritonitis, the cause of which was destructive acalculous cholecystitis with



A B

Figure 2. Coloenteric graft: A — intraoperative photo of the formed graft; B — schematic of the completed view of the reconstruction

Рисунок 2. Толсто-тонкокишечный трансплантат: А — интраоперационное фото сформированного трансплантата; В — схематично завершенный вид реконструкции

perforation. Incompetence of the cervical anastomosis was detected in 1 patient on day 5 after esophagoplasty with coloenteric graft. Leakage of the anastomosis was revealed during control radiography with oral administration of water-soluble contrast in the form of a linear flow into the mediastinum without clinical manifestations. The patient received parenteral and enteral nutrition for 5 days and at day 10 after surgery there were no longer signs of failure on the control radiograph. All 12 patients were discharged from the clinic with adequate oral nutrition.

In the long-term follow-up, 1 patient (8.3 %) was lost to follow-up immediately after discharge. The remaining 11 patients (91.7 %) were under dynamic control. Of these, 3 patients (27.3 %) died. The cause of death for 1 patient was the progression of a malignant stomach tumor 1.5 years after reconstructive surgery. The other 2 (18.2 %) patients died from pneumonia (1 — COVID-19-associated) 1 and 3 months after discharge from the hospital. The observation period ranged from 1 to 6 years. In 1.5 months, 1 (9.1 %) patient after esophageal plastic surgery with a gastrointestinal graft developed esophagogastrostomy stricture, which resolved with 4 courses of bougienage during the first 9 months after surgery. No other complications were reported.

Weight gain in the long-term period was recorded in all patients, in 2 (25.0 %) — from 1 to 5 kg, and in 6 (75.0 %) — from 5 kg and above. In the general group of patients, the median body weight was 55.5 [50; 61] kg before surgery, and 60 [54; 75] kg after. The median body mass index before surgery was 16.5 [15; 21] kg/m^2, in the long-term period — 20.4 [19; 25.5] kg/m^2. Diet and nutrition regimen are not followed by 4 (50 %) patients, i.e. they stick to general diet, they also have fully restored their work activity and returned to their previous jobs. The other 4 patients strictly adhere to 4–5 meals a day and the diet prescribed by the gastroenterologist.

Complaints of heartburn after eating were detected in 1 (12.5 %) patient after esophageal plastic surgery with a gastrointestinal graft, which was relieved by taking antacid medications. At the same time, no signs of reflux esophagitis were detected in any patient according to EGD. There

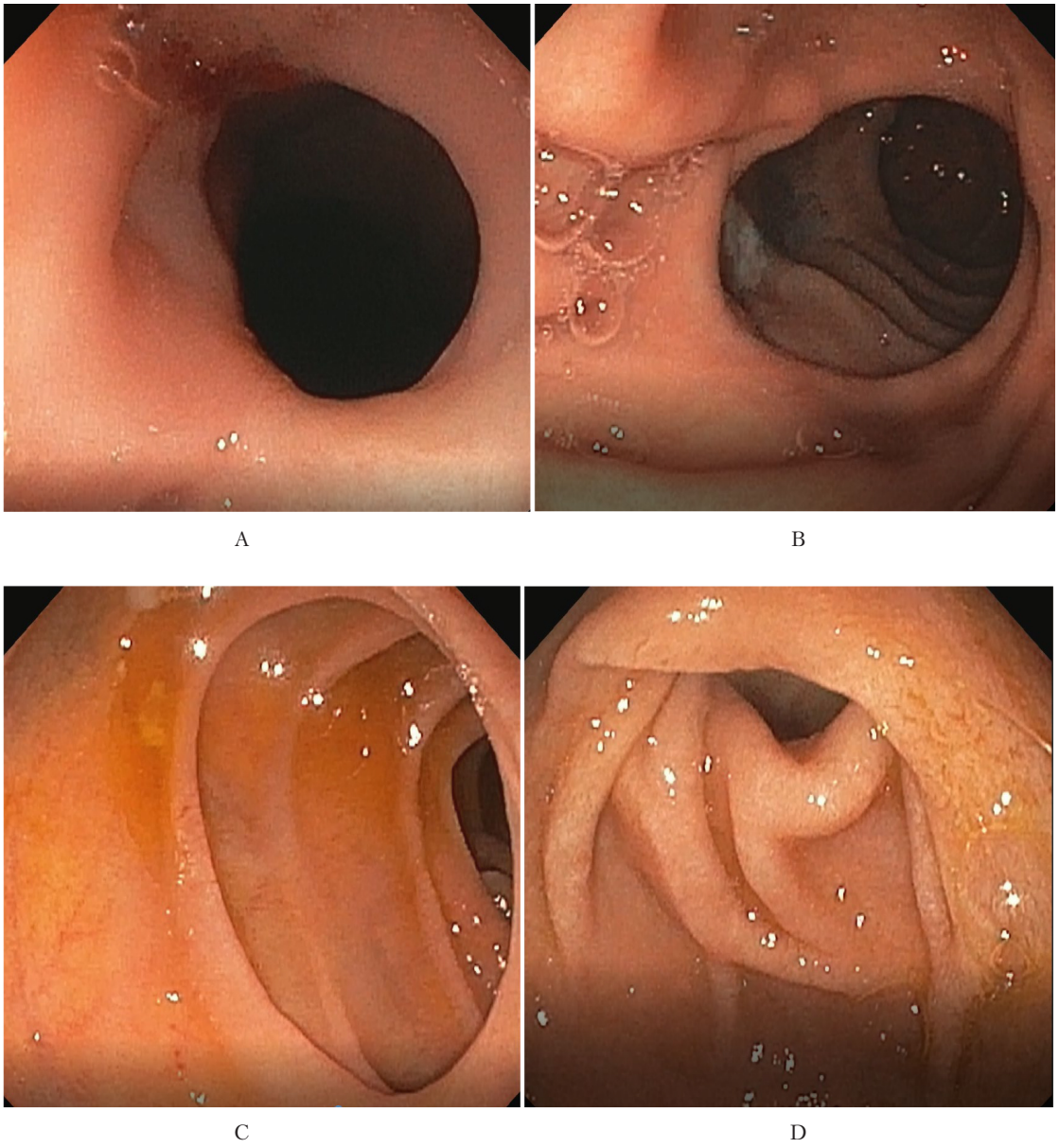
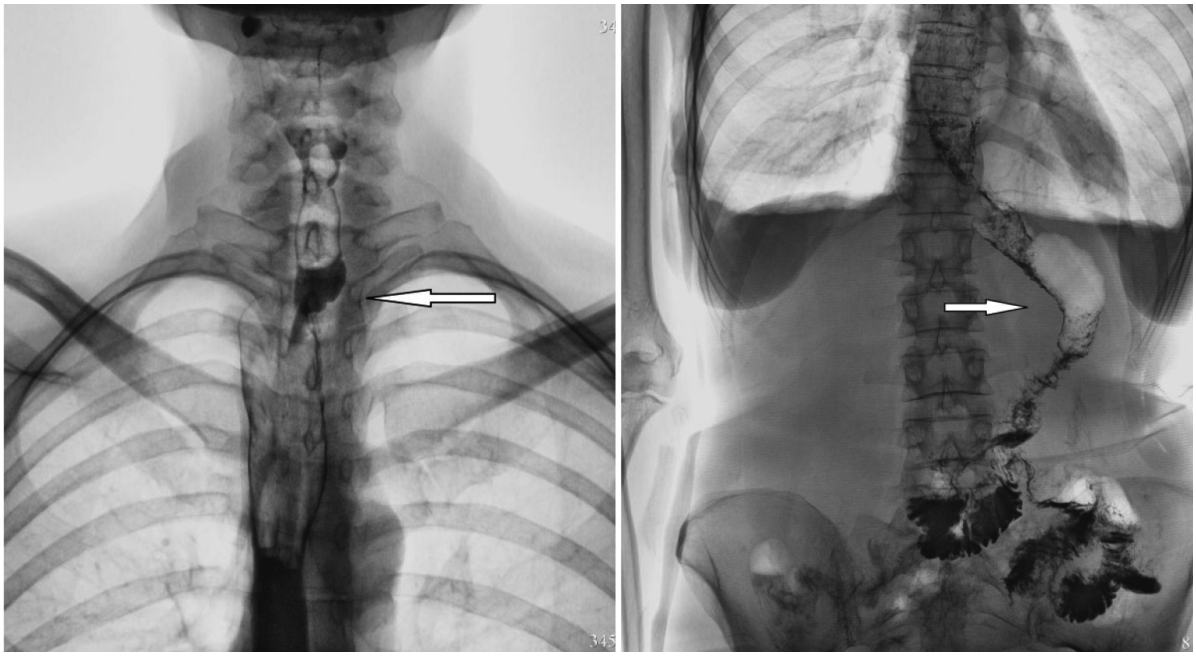


Figure 3. Endoscopic examination of the gastrointestinal graft 3 years after surgery: A — esophageal anastomosis; B — gastro-intestinal junction; C — jejunal insertion; D — duodenal anastomosis

Рисунок 3. Эндоскопическое исследование желудочно-тонкокишечного трансплантата через 3 года после операции: A — пищеводный анастомоз; B — желудочно-тонкокишечное соустье; C — тощекишечная вставка; D — дуоденальный анастомоз

were also no traces of bile in the gastric and colonic segments of the combined transplant. Duodenal contents were found only in the jejunal insert, which, due to the isoperistaltic orientation of the segment, did not reach the esophageal anastomosis (Fig. 3).

Long-term radiography was performed on 6 patients: 5 — after esophageal plastic surgery with a gastrointestinal graft and 1 — after plastic surgery with a coloenteric graft. The esophageal anastomoses showed no signs of contrast aspiration into the airways (Fig. 4A). The gastric and colonic segments of the graft were not deformed and did not have any pathological narrowings or bends. The contrast was evacuated almost immediately to the jejunal segment and was distributed evenly throughout it. In all observations, there was an expansion of the proximal segment over time,



A B

Figure 4. Radiographs of the gastrointestinal graft with oral administration of barium sulfate 3 years after surgery: the arrows indicate the esophageal anastomosis (A) and the jejunal segment (B)

Рисунок 4. Рентгенограммы желудочно-тонкокишечного трансплантата с пероральным приемом сульфата бария через 3 года после операции: стрелками указаны пищеводный анастомоз (A) и тощекишечный сегмент (B)

with smoothing of the Kerckring folds (Fig. 4B). The first portions of contrast entered the duodenum immediately after the intestinal segment was filled and were deposited there. Subsequent evacuation was in stages, as the duodenal papilla was emptied. Therefore, the portioned evacuation of contrast from the graft depends on the contractility of the duodenum and the initial portions of the jejunum. The jejunal segment in the combined graft has the ability to expand and partially acts as a reservoir. In one observation, the width of the segment was between 3.5 and 4.5 cm throughout its entire length (Fig. 5), without any delay in emptying into the duodenum. We believe that it is not necessary to consider the reservoir function of the jejunal segment separately from the time it takes for food to empty into the duodenum, as the rate of emptying is determined by a combination of factors. Over time, the distal part of the graft assumes a horizontal position, with its curvature preventing contrast from passing "through" into the duodenum and causing regurgitation (Fig. 5A).

The results of the combined esophageal plastic surgery using visceral fragments with a natural blood supply were considered favorable, considering the fact that for this group of patients, the possibility of restoring full oral nutrition had been uncertain.

Discussion

Today, it may seem that jejunal esophagoplasty, which was the main option for replacing the esophagus at the dawn of reconstructive surgery, has been unfairly forgotten. In 1906, the Swiss surgeon S. Travel from Bern, using a segment of jejunum on a vascular pedicle, improved gastrostomy by creating a conduit between the stomach and the anterior abdominal wall [5]. The author positioned the segment antiperistaltically with respect to the stomach, expecting that reverse peristalsis would prevent gastric contents from escaping. This surgical technique was the prototype for jejunoesophagoplasty.

In the same year, S. Roux performed a subtotal small intestinal subcutaneous esophageal plasty on an 11-year-old boy who had suffered from a caustic soda-induced narrowing of the esophagus [6]. The patient required gastrostomy and S. Roux decided to mobilize a long segment of small intestine according to S. Travel's technique in order to extend it beyond the epigastric region and connect

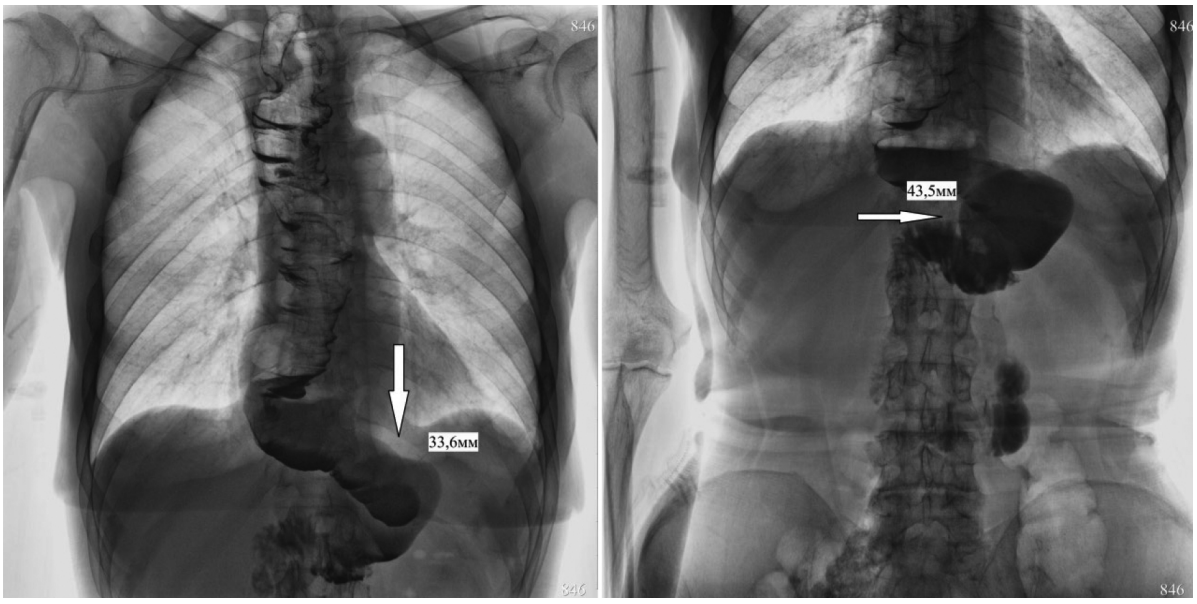


Figure 5. Radiographs of the coloenteric graft with oral administration of barium sulfate 1 year after surgery: arrows indicate the jejunal insertion immediately after administration of contrast (A) and in 3 minutes (B)

Рисунок 5. Рентгенограммы толсто-тонкокишечного трансплантата с пероральным приемом сульфата бария через 1 год после операции: стрелками указана тощекишечная вставка сразу после приема контраста (А) и через 3 минуты (В)

it with the unchanged portion of the esophagus. However, he was unable to complete the operation in a single stage due to the limited length of the graft, which was positioned anterior to the transverse colon. Instead, the operation ended with a gastrostomy following the S. Travel's technique. It was not until 1911, after repeated attempts due to strictures and fistulas in the area of the esophagojejunal anastomosis, that it was possible to reconnect the intestinal segment to the esophagus at the neck. S. Roux presented this patient at a surgical conference in Paris in 1912.

In December 1907, P.A. Herzen, at the VII Congress of Surgeons in Saint Petersburg (Russia), reported on the successful creation of the first artificial esophagus using the small intestine. He pointed out the weaknesses in S. Roux's technique and modified it. The author placed the graft behind the colon using the gastrocolic ligament [7]. This technique allowed for a shorter path to the neck, avoiding additional crossing of vascular arcades and maintaining a reliable blood supply to the graft. However, the modification still did not resolve one main issue — the formation of a long enough segment of small intestine for immediate connection to the cervical part of the esophagus. Nearly every operation resulted in partial or complete necrosis of the mobilized intestine and patients died from septic complications. The accumulated experience of jejunoesophagoplasty at that time, performed by the best surgeons in Europe, led to the conclusion that sub/total small intestinal plastic surgery was unreliable and unsafe [5].

In 1926, Professor V.N. Shamov presented a paper at the XVIII Congress of Russian Surgeons in Moscow. In his presentation, he proposed a revolutionary new approach to esophageal plastic surgery using the small intestine [8]. He wrapped a segment of the jejunum in skin and deseroticized the intestinal wall. He then crossed the mesentery in several stages, interrupting the natural blood supply to the graft. The small intestine, wrapped in skin, was nourished by vessels that grew from the subcutaneous tissue. This method was successfully tested in two patients. Twenty years later, W.P. Longmire and M.M. Ravitch published an article in the "Annals of Surgery" describing their experience with small intestinal plastic surgery for the esophagus. They conducted experiments on 14 dogs and treated 3 patients. Their article accurately reproduced the ideas of V.N. Shamov, presenting them as their own invention.

In 1946, W.P. Longmire published another "new" proposal regarding jejunoesophagoplasty in the "Journal of Thoracic Surgery". The proposal involved revascularization of a free jejunal graft from an intrathoracic artery [9]. However, in 1926, at the XVIII Congress of Russian Surgeons in Moscow, E.Yu. Kramarenko had proposed to mobilize a small intestinal graft according to the Roux — Herzen technique, not on one but on two vascular pedicles. One of these pedicles was to be used for arterial and venous anastomoses with vessels in the neck [10]. This proposal sparked the development of microvascular reconstructive surgery for the upper digestive tract in both Russia and abroad.

A century later, it can be stated that the methods of additional or complete revascularization of visceral transplants for the purposes of esophagoplasty have not received due development, and remain a subject of discussion today. Furthermore, the results presented in the literature are not satisfactory. S.H. Blackmon et al., after complete revascularization of a small intestinal graft using neck vessels, found that 32 % experienced esophagojejunal anastomosis failure due to ischemia, 8 % had graft necrosis, and 10 % died within 90 days from septic complications [11]. A.C. Mays et al. reported only 1 % small intestinal graft necrosis while noting 42 % other surgical complications such as fistulas, strictures, and cervical anastomotic leakages [12 According to G.N. Gorbunov (2005), the incidence of necrosis of an artificial esophagus from the small intestine with blood supply from cervical or intrathoracic vessels is 10.6 %. We acknowledge that the proposed techniques for revascularizing visceral grafts have technical limitations, and the criteria for their use are not clearly defined [13]. A. Maier et al. (2002) suggest that over time, a freely revascularized section of the intestine, deprived of nerve supply, may completely lose its ability to contract and maintain normal patency [14].

The use of esophagoplasty with a small intestine on a vascular pedicle is very rare today [15]. This is due to the unfavorable angioarchitecture, which only allows 33 % of cases to form a graft of sufficient length [16]. In addition, the natural tortuous nature of the small intestine requires the resection of 1–3 extra loops to straighten the graft, which lengthens and complicates the procedure. Therefore, the main indication for jejunoesophagoplasty today is a lack of visceral reserve, such as the unsuitability of the stomach or colon [5, 17]. The experience of S.S. Yudin, who performed 318 esophageal plastic surgeries on the small intestine with a mortality rate of 9 % in 1954, remains the largest in the world and will likely never be surpassed [16]. It should also be noted that only 43.5 % of these surgeries were successful. Yudin managed to successfully connect the graft to the cervical esophagus in two or three stages. For the remaining patients, he used a skin insert to complete the reconstruction between a short jejunal graft and the cervical esophagus.

Modern principles of esophageal reconstruction exclude the use of skin, myofascial flaps, and allogeneic materials in grafts. Additionally, any method of esophagoplasty should be a one-time and final intervention for each patient. A significant factor complicating reconstruction is combined damage to the esophagus and other organs of the digestive system, particularly the stomach, which prevents its use as a plastic material. Under these circumstances, an alternative approach to esophagoplasty with minimal negative consequences for the patient becomes necessary.

An original solution was proposed by Japanese scientists led by Professor M. Watanabe in 2014 [18]. After performing total esophageal excision to form a high pharyngeal anastomosis, the stomach was cut off from the duodenum and the antrum was resected. A gastric graft, formed in the shape of a tube, was passed through the neck using the right gastroepiploic vessels for nutrition. This technique, known as "duodenal transsection", gave mobility to the gastric conduit, allowing for a high anastomosis to be performed in an area with the most favorable blood supply and without tissue tension. The aboral (distal) end of the graft was then connected to the Roux-en-Y loop of the jejunum. In one case (2 %), a failure of the cervical anastomosis occurred, which was resolved conservatively within 38 days after surgery. A similar surgical technique had been previously used by M. Yamagishi in 1970, who performed 17 esophagoplasties for thoracic esophageal cancer with 2 (11.8 %) cases of early graft failure and no cases of graft necrosis [19].

Relocation of any visceral fragment for the purpose of esophagoplasty can cause damage to digestion and absorption of food. This can impair the digestibility of food [20]. An important goal of the reconstructive phase of esophageal surgery is to minimize these complications, as the frequency and severity of these complications serve as the main criteria for evaluating the success and effectiveness of the procedure. The main goal of the reconstructive stage of esophageal plastic surgery is to level these disorders. The frequency of these disorders serves as the main criterion for evaluating the effectiveness and physiology of the surgery. We consider including the duodenum in the passage of food to be a mandatory condition for esophagoplasty. This allows us to avoid severe digestive disorders in the long term. Implementing this principle is possible by interposing an isoperistaltic segment of the jejunum on a vascular pedicle between the short visceral graft and

the duodenum, according to the technique of jejunogastroplasty. This decision was not made randomly — today, at the NMRC, jejunogastroplasty is the standard choice for reconstructing the digestive system after proximal gastrectomy and gastric resection.

There are isolated reports in the literature on the use of an intestinal fragment on a natural source of blood supply in segmental esophagoplasty for diseases of the artificial esophagus. T. Randjelovic et al. (2007) reported on seven reconstructions of the cervical anastomosis after removal of the short (10 cm) segment of the jejunum using a long vascular pedicle [21]. No graft necrosis was observed, but dysphagia with aspiration syndrome was noted in 1 (14.3 %) patient in the long-term follow-up period. T.J. Watson et al. (1998) performed reconstruction with a segment of the jejunum on a vascular pedicle in 5 patients with an excessive loop of the colonic graft with impaired patency [22]. The authors removed the distal part of the colonic graft along with the proximal portion of the stomach and replaced the resulting gap with isoperistaltic jejunal graft. One patient (20 %) experienced failure of the gastrointestinal anastomosis.

The NMRC traditionally follows a standard algorithm for selecting plastic material for esophagoplasty: stomach, left half of the colon (including the transverse colon), small intestine, right half of the colon (excluding the cecum and ileum) [5]. The method of combined esophageal plastic surgery using a segment of the jejunum made it possible to revise the traditional algorithm. This approach allows for the use of "compromised" organs of the gastrointestinal tract to create an artificial esophagus, such as when a pathologically altered or previously operated stomach cannot be used for sub/total esophagoplasty due to its lack of sufficient length for the large curvature. However, with intact right gastroepiploic vessels, it is possible to create a combined graft of adequate length from a short gastric tube and a jejunal segment on a vascular pedicle while preserving the colon as a backup. In the absence of a functional stomach and the unsuitable condition of the colon for a subtotal esophageal plasty, due to loose angioarchitecture or a history of resection, a short (35–40 cm) colon graft can be mobilized and moved to the neck. Reduodenization can then be performed using a jejunal tube, without running to subtotal jejunoesophagoplasty. The interposition (movement) of a small intestinal fragment (20–25 cm) is not long-lasting during the digestive process, as it occurs under conditions of preserved sequential food passage. There is only a redistribution of absorption properties associated with the initial sections of the intestine, which does not significantly affect the degree of absorption and proportionate food intake. Additionally, the anatomical and functional characteristics of the small intestine, such as its tone, motor activity, and reflux of food, are taken into account.

We believe that the use of the jejunum segment for esophageal reconstruction is justified in certain situations, such as when there is a shortage of plastic material or in order to preserve the graft by limiting the distance between the short gastric graft and the duodenum. This solution is not intended for routine use but may be considered in complex and unusual cases. It is important to prioritize time-tested methods for creating visceral grafts that consider the individual characteristics of each patient.

Conclusions

The jejunal segment, created on a vascular pedicle for the purpose of esophageal replacement, serves as a functional connection between the short visceral graft and the duodenum, allowing for simultaneous reconstruction of this area, efficient use of plastic reserves for esophagoplasty, restoration of the normal passage, and prevention of bile reflux.

References / Литература

1. *Molinaro F., Angotti R., Bindi E., Pellegrino C., Casini L., Messina M., et al.* An European multicentric study of esophageal replacements: Gastric pull-up, jejunal interposition, colonic interposition. *Allied J Clin Path*. 2017;1(1):9–12.
2. *Hung P.C., Chen H.Y., Tu Y.K., Kao Y.S.* A comparison of different types of esophageal reconstructions: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med*. 2022;11(17):5025. DOI: 10.3390/jcm11175025
3. *Constantinoiu S., Achim F., Constantin A.* Use of the stomach in esophageal reconstructive surgery in era of minimally invasive approach. *Chirurgia (Bucur)*. 2018;113(6):809–25. DOI: 10.21614/chirurgia.113.6.809
4. *Ручкин Д.В., Козлов В.А.* Способ эзофагопластики комбинированным висцеральным трансплантатом после субтотальной эзофагэктомии при сочетанных поражениях пищевода и желудка: *Патент № 2770554 Рос. Федерация*; МПК A61B17/11, A61B17/11. № 2021135697: заявл. 05.12.2021; опубл. 18.04.2022. [*Ruchkin D.V., Kozlov V.A.* Method of esophagoplasty using a combined visceral graft after subtotal esophagectomy for combined lesions of the esophagus and stomach: *Patent No. 2770554 of the Russian Federation*; MPK A61V17/11, A61V17/11. Application No. 2021135697 submitted on December 5, 2021, published on April 18, 2022. (In Russ)].
5. *Черноусов А.Ф., Ручкин Д.В., Черноусов Ф.А., Балалыкин Д.А.* Болезни искусственного пищевода. М.: *Издательский дом Видар-М*; 2008. [*Chernousov A.F., Ruchkin D.V., Chernousov F.A., Balalykin D.A.* Diseases of the artificial esophagus. Moscow: *Vidar-M Publ.*, 2008. (In Russ.)].
6. *Roux C.* L'oesophago-jejuno-gastrostomose, nouvelle operation pour retrecissement infranchissable de l'oesophage. *Sem Med*. 1907;4:37–40.
7. *Герцен П.А.* Случай доброкачественного сужения пищевода, оперированного по видоизмененному способу Ру. *Труды VII съезда российских хирургов*. СПб.,

1908:210–3. [*Herzen P.A.* A case of benign narrowing of the esophagus treated using a modified Roux technique. *Trudy VII s"ezda rossiyskikh khirurgov*. Saint Petersburg, 1908:210–3. (In Russ.)].
8. *Шамов В.Н.* Новый принцип использования кишечной петли для антеторакальной эзофагопластики. *Новый хирургический архив.* 1926;11(1–2):140–50. [*Shamov V.N.* A new principle for using an intestinal loop in antithoracic esophagoplasty. *Novyy khirurgicheskiy arkhiv.* 1926;11(1–2):140–50. (In Russ.)].
9. *Longmire W.P., Ravitch M.M.* A new method for constructing an artificial esophagus. *Ann Surg*. 1946;123(5):819–34.
10. *Крамаренко Е.Ю.* Выступление в прениях. *Труды XVIII съезда российских хирургов.* 1926:82. [*Kramarenko E.Yu.* Speech at the debate. *Trudy XVIII s"ezda rossiyskikh khirurgov*. 1926:82. (In Russ.)].
11. *Blackmon S.H., Correa A.M., Skoracki R., Chevray P.M., Kim M.P., Mehran R.J., et al.* Supercharged pedicled jejunal interposition for esophageal replacement: A 10-year experience. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(4):1104–11. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.123
12. *Mays A.C., Yu P., Hofstetter W., Liu J., Xue A., Klebuc M., et al.* The supercharged pedicled jejunal flap for total esophageal reconstruction: A retrospective review of 100 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(5):1171–80. DOI: 10.1097/PRS.0000000000006171
13. *Горбунов Г.Н.* Обоснование и оценка эффективности пластики пищевода реваскуляризированным аутотрансплантатом из тонкой кишки: *автореферат дисс. ... докт. мед. наук*. СПб., 2005. [*Gorbunov G.N.* Justification and evaluation of the effectiveness of esophageal plastic surgery using a revascularized autograft from the small intestine: *Abstract of the Dr. Sci. (Med.) Thesis.* Saint Petersburg, 2005. (In Russ.)].
14. *Maier A., Pinter H., Tomaselli F., Sankin O., Gabor S., Ratzenhofer-Komenda B., et al.* Retrosternal pedicled jejunum interposition an alternative for reconstruction after total esophago-gastrectomy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22(5):661–5. DOI: 10.1016/s1010-7940(02)00522-5
15. *Ручкин Д.В., Назарьев П.И., Оконская Д.Е., Савельева В.А.* Отсроченная повторная пластика пищевода тонкой кишкой после эзофагогастрэктомии. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2022;10(1):149–58. [*Ruchkin D.V., Nazaryev P.I., Okonskaya D.E., Savelyeva V.A.* Delayed repeated plastic surgery for the esophagus using the small intestine after esophagogastrectomy. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2022;10(1):149–58. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/2308-1198-2022-10-1-149-158
16. *Юдин С.С.* Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода. М.; 1954:271. [*Yudin S.S.* Reconstructive surgery for esophageal obstruction. Moscow, 1954:271. (In Russ.)].
17. *Razdan S.N., Albornoz C.R., Matros E., Paty P.B., Cordeiro P.G.* Free jejunal flap for pharyngoesophageal reconstruction in head and neck cancer patients: An evaluation of donor-site complications. *J Reconstr Microsurg*. 2015;31(9):643–6. DOI: 10.1055/s-0035-1556872
18. *Watanabe M., Baba Y., Yoshida N., Ishimoto T., Sakaguchi H., Kawasuji M., et al.* Modified gastric pull-up reconstructions following pharyngolaryngectomy with total esophagectomy. *Dis Esophagus*. 2014;27(3):255–61. DOI: 10.1111/dote.12086
19. *Yamagishi M., Ikeda N., Yonemoto T.* An isoperistaltic gastric tube. New method of esophageal replacement. *Arch Surg*. 1970;100(6):689–92. DOI: 10.1001/archsurg.1970.01340240057012
20. *Altorjay A., Kiss J., Paál B., Tihanyi Z., Luka F., Farsang Z., et al.* The place of gastro-jejuno-duodenal interposition following limited esophageal resection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(2):296–300. DOI: 10.1016/j.ejcts.2005.04.039
21. *Randjelovic T., Dikic S., Filipovic B., Gacic D., Bilanovic D., Stanisavljevic N.* Short-segment jejunoplasty: The option treatment in the management of benign esophageal stricture. *Dis Esophagus*. 2007;20(3):239–46. DOI: 10.1111/j.1442-2050.2007.00679.x
22. *Watson T.J., DeMeester T.R., Kauer W.K., Peters J.H., Hagen J.A.* Esophageal replacement for end-stage benign esophageal disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;115(6):1241–7. DOI: 10.1016/S0022-5223(98)70205-3

Information about the authors

Dmitry V. Ruchkin* – Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: ruchkindmitry@gmail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9068-3922

Valentin A. Kozlov – Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: kozipan@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4926-116X

Magomed M. Khamidov – Postgraduate of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: khmadik@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0411-581X

Сведения об авторах

Ручкин Дмитрий Валерьевич* – доктор медицинских наук, руководитель отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: ruchkindmitriy@gmail.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9068-3922

Козлов Валентин Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: kozipan@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4926-116X

Хамидов Магомед Магомедович – аспирант отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: khmadik@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0411-581X

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Diana E. Okonskaya — Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: cool_green_alien@mail.ru;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7460-4884

Natalia B. Kovalerova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher fellow of the Department of Reconstructive Surgery of the Esophagus and Stomach, National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky.
Contact information: kovalerova.nat@gmail.com;
117997, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str. 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6951-1816

Оконская Диана Евгеньевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: cool_green_alien@mail.ru;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7460-4884

Ковалерова Наталья Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения реконструктивной хирургии пищевода и желудка, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».
Контактная информация: kovalerova.nat@gmail.com;
117997, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6951-1816

Submitted: 30.01.2024 Accepted: 11.03.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 30.01.2024 Принята: 11.03.2024 Опубликована: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93
УДК 616.33/.34-008.6-056.11-02: 664.236

CC BY NC ND

Роль макрофагов в патогенезе целиакии

А.И. Хавкин[1,4]*, Е.В. Лошкова[1,2], Е.И. Кондратьева[1,3], Н.С. Шаповалова[1], И.Р. Гришкевич[3], И.В. Дорошенко[3], Г.Н. Янкина[3]

[1] *ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Российская Федерация*
[2] *ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация*
[3] *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация*
[4] *ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация*

Цель: представить данные об участии макрофагов в патогенезе целиакии и разработке возможных методов лечения этого заболевания, направленных на изменение функции макрофагов.
Основные положения. Целиакия — это аутоиммунное заболевание с характерным серологическим (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, деамидированным пептидам глиадина) и гистологическим профилем (воспалительная инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами и их атрофия, гиперплазия крипт), вызванным употреблением глютена у генетически предрасположенных лиц. Макрофаги как ключевые клетки, обеспечивающие связь врожденного и адаптивного иммунитета, имеют существенное значение в патогенезе целиакии. Пептиды глиадина стимулируют активацию макрофагов по провоспалительному фенотипу с продукцией цитокинов, что служит причиной иммунного ответа Т-хелперов 1 и Т-хелперов 17. Результатом этих процессов служит развитие воспалительной реакции и повреждение слизистой оболочки кишечника за счет продукции макрофагами матриксных металлопротеиназ и активных форм кислорода. Терапевтическая тактика целиакии на сегодняшний день включает безглютеновую диету, которая не так проста в соблюдении. Интерес представляет изучение возможности применения при целиакии полифенолов, которые способны осаждать глиадины и ингибировать поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа, одновременно стимулируя увеличение популяции макрофагов противовоспалительного фенотипа, ассоциированного с уменьшением тканевого повреждения.
Заключение. Нарушение функции/дифференцировки макрофагов приводит либо к неадекватной, чрезмерной активации иммунитета, либо к неспособности индуцировать эффективные защитные иммунные реакции против патогенов, в результате чего возможно развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта. Изучение участия макрофагов на разных этапах прогрессирования целиакии является важным для разработки новых методов лечения данного заболевания.
Ключевые слова: целиакия, макрофаги, комплекс гистосовместимости, аутоиммунное заболевание
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Шаповалова Н.С., Гришкевич И.Р., Дорошенко И.В., Янкина Г.Н. Роль макрофагов в патогенезе целиакии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):86–93. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93

The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Celiac Disease

Anatoly I. Khavkin[1,4]*, Elena V. Loshkova[1,2], Elena I. Kondratieva[1,3], Natalia S. Shapovalova[1], Ivan R. Grishkevich[3], Ivan V. Doroshenko[3], Galina N. Yankina[3]

[1] *Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation*
[2] *Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation*
[3] *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*
[4] *Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation*

Aim: to present data on the involvement of macrophages in the pathogenesis of celiac disease and the development of possible treatment methods for this disease aimed at changing the function of macrophages.
Key points. Celiac disease is an autoimmune disease with a characteristic serological (antibodies to tissue transglutaminase, endomysium, deamidated gliadin peptides) and histological profile (inflammatory infiltration of the villous epithelium by lymphocytes and their atrophy, crypt hyperplasia) caused by gluten consumption in genetically predisposed individuals. Macrophages, as key cells that provide a link between innate and adaptive immunity, are of significant importance in the pathogenesis of celiac disease. Gliadin peptides stimulate the activation of macrophages according to the proinflammatory phenotype with the production of cytokines, which causes the immune response

of T-helpers 1 and T-helpers 17. The result of these processes is the development of an inflammatory reaction and damage to the intestinal mucosa due to the production of matrix metalloproteinases and reactive oxygen species by macrophages. Therapeutic tactics for celiac disease today include a gluten-free diet, which is not so easy to follow. Of interest is the study of the possibility of using polyphenols in celiac disease, which are capable of precipitating gliadins and inhibiting the polarization of macrophages towards a proinflammatory phenotype, while simultaneously stimulating an increase in the population of macrophages of an anti-inflammatory phenotype associated with a decrease in tissue damage.

Conclusion. Impaired macrophage function/differentiation results in either inadequate, excessive immune activation or failure to mount effective protective immune responses against pathogens, which may result in the development of gastrointestinal diseases. Studying the involvement of macrophages at different stages of celiac disease progression is important for the development of new treatments for this disease.

Keywords: celiac disease, monocytes, macrophages, intestine, histocompatibility complex, autoimmune disease

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

For citation: Khavkin A.I., Loshkova E.V., Kondratieva E.I., Shapovalova N.S., Grishkevich I.R., Doroshenko I.V., Yankina G.N. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Celiac Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):86–93. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93

Введение

Целиакия — это аутоиммунное заболевание, характеризующееся специфическим серологическим (носительство антител к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, деамидированным пептидам глиадина) и гистологическим профилем (воспалительная инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами и их атрофия, гиперплазия крипт), вызванным употреблением глютена у генетически предрасположенных лиц [1]. Термин «глютен» обозначает спирторастворимые белки, присутствующие в различных злаках, включая пшеницу, рожь, ячмень, полбу и камут [1]. При этом генетический фон — наличие классического HLA-гаплотипа, увеличивающего риск реализации целиакии (HLA-DQ2/DQ8 [1]), и не связанные с HLA-системой гены — является необходимой детерминантой развития заболевания, которое происходит при участии экзогенных факторов: кишечных инфекций (в том числе вирусных), нарушения кишечной микробиоты, употребления глютена и т. д. [2]. Непереносимость глютена является одним из основных предрасполагающих факторов данного врожденного заболевания.

Распространенность целиакии, по оценкам разных авторов, составляет приблизительно 1–2 % в разных частях мира: в Финляндии — до 1,8 %, в Алжире — 1,43 %, в Турции — 1,2 %, в Великобритании, Швеции, Австралии — 1 %, в Ирландии — 0,8 %, в США — 0,75 %, в Аргентине — 0,6 %, а Бразилии — 0,4 %, в Германии — 0,2 %. В России распространенность целиакии оценивается как 0,2–1 %. Самая низкая заболеваемость отмечается в тех регионах мира, где превалирует низкая частота потребления глютена (например, Уганда, Гаити, Судан, Руанда, Зимбабве и др.) [3, 4].

Пациенты, страдающие сахарным диабетом 1-го типа, другими аутоиммунными и некоторыми орфанными заболеваниями (муковисцидоз), хромосомными аномалиями, а также их ближайшие родственники имеют более высокий риск развития целиакии [5–8].

Немаловажным предиктором неблагоприятного течения и формирования осложнений при целиакии является уровень провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 (IL-1), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкина 12 (IL-12), фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) [9, 10].

Функции макрофагов в желудочно-кишечном тракте

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является периферическим органом иммунной системы, включающей мезентериальные лимфатические узлы и лимфоидную ткань, ассоциированную с кишечником (например, пейеровы бляшки и лимфоидные фолликулы), а также клеточные элементы — лимфоциты, макрофаги, плазматические клетки. Учитывая постоянное воздействие пищевых и микробных антигенов, концентрация таких иммунных клеток, как макрофаги, в ЖКТ особенно велика [11, 12]. Функциональное разнообразие резидентных кишечных макрофагов выходит за рамки классического иммунитета. В настоящее время идентифицированы их популяции в различных «нишах» ЖКТ, которые выполняют гомеостатические и регенеративные функции [12].

Кишечные макрофаги играют важную роль в поддержании тканевого гомеостаза. Макрофаги, ассоциированные с лимфоидной тканью, накапливаются в пейеровых бляшках, изолированных лимфоидных фолликулах и криптах кишечника. Распознавание микроорганизмов лимфоидной тканью сопровождается высвобождением интерлейкина (IL) 1β и активирует врожденные лимфоидные клетки, тропные к лимфоидной ткани 3-й группы (innate lymphoid cells 3, ILC3). Клетки группы ILC3, локализующиеся у взрослых преимущественно в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника, участвуют во врожденном

ответе на бактериальную и грибковую инвазию и в регуляции работы Т-хелперов 17 [13, 14]. ILC3 высвобождают колониестимулирующий фактор 2-го типа (colony stimulating factor 2, CSF-2) и IL-22 для взаимодействия с рецепторами, расположенными на миелоидных клетках (с рецептором к CSF-2, CSF2R) или на эпителиальных клетках (с рецептором к IL-22, IL-22R) [15, 16]. IL-22 играет важную роль в усилении противомикробной активности [17]. Комплекс CSF-2/CSF2R воздействует на дендритные клетки и макрофаги, ассоциированные с лимфоидной тканью, индуцируя выработку IL-10, способствуя превращению наивных Т-клеток в регуляторные Т-клетки [18]. Также было показано, что макрофаги высвобождают привлекающий В-клетки хемокин CXCL13 и удаляют из организма апоптотические В-клетки, возникающие в результате неудачной соматической мутации, тем самым регулируя местный иммунный ответ [19].

Макрофаги стромы вблизи кишечных крипт индуцируют обновление стволовых клеток, запуская сигнальный путь Wnt, регулирующий пролиферацию и дифференцировку кишечных эпителиальных стволовых клеток [20]. Эпителий-ассоциированные макрофаги приобретают альтернативный фенотип активации при стимуляции IL-4 и IL-13, повышая регуляцию триггерного рецептора, экспрессируемого на миелоидных клетках 2-го типа (TREM-2), и способствуя репарации эпителия и пролиферации бокаловидных клеток [21]. Микроскладчатые клетки (М-клетки) фолликуло-ассоциированного эпителия, который покрывает люминальные поверхности пейеровых бляшек, называют иммунонаблюдательными постами кишечного эпителия. Предполагается, что макрофаги индуцируют созревание М-клеток [22]. Фактор роста гепатоцитов (hepatocyte growth factor, HGF) — это еще один белок, который опосредует восстановление эпителия; возможно, в процессе регенерации при его воздействии происходит дифференцировка макрофагов эпителиального слоя с вероятным изменением их расположения вокруг крипт и ворсинок [23].

На популяцию макрофагов, ассоциированных с нервным сплетением мышечного слоя кишечника, существенное влияние оказывает кишечная микробиота. Макрофаги регулируют перистальтику посредством выработки костного морфогенетического белка 2-го типа, вызывающего активацию кишечных нейронов [24, 25]. Кишечные нейроны выделяют нейротрансмиттеры (ацетилхолин, норадреналин, серотонин, дофамин и др.), индуцирующие сокращение гладкомышечных клеток. Прямая активация сокращения гладких миоцитов опосредуется популяцией макрофагов, ассоциированных с нервной системой, способствуя высвобождению липидного медиатора простагландина Е2 (PGE-2) [26]. Кроме того, макрофаги, ассоциированные с энтеральной нервной системой, выделяют полиамины в ответ на сигналы от микробиома, катехоламины и другие сигналы стресса, способствующие защите нейронов. В свою очередь, кишечные нейроны для поддержания локальной популяции макрофагов секретируют колониестимулирующий фактор 1-го типа (CSF-1) [27, 28].

Связанные с сосудистой сетью макрофаги «охватывают» кровеносные сосуды, способствуя ангиогенезу, транспорту липидов, удалению погибших клеток, целостности и регенерации сосудов за счет выработки VEGF-C (фактора роста эндотелия сосудов) [12, 29].

Макрофаги и регуляция моторики

Макрофаги оказывают влияние на моторику ЖКТ как прямым, так и косвенным образом, взаимодействуя с гладкомышечными клетками, а также посредством перекрестных взаимодействий с кишечными нейронами. Расстройство этой функции способствует нарушениям моторики при диарее и запоре [30]. Известно, что активность круговой и продольной мускулатуры и перистальтику кишечника регулируют холинергические и нехолинергические нейроны, а также нейромодулятор оксид азота (NO) [31, 32]. Мышечные макрофаги экспрессируют индуцируемую NO-синтазу; в условиях воспаления NO подавляет активность гладкой мускулатуры ЖКТ посредством активации гуанилатлциклазы [33].

Макрофаги ЖКТ напрямую взаимодействуют с клетками гладкой мускулатуры кишечника посредством катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом 4-го типа (transient receptor potential cation channel subfamily V member 4, TRPV4; синоним — ваниллоидные рецепторы 4-го типа). Активация этого механически чувствительного канала приводит к высвобождению PGE-2, который запускает сокращение мышц посредством передачи сигналов от рецептора PGE-2 [26]. Однако имеется и противоположный эффект активации TRPV4 на перистальтику кишечника: при этом происходит повышенная продукция NO с участием NO-синтазы-1 после активации каналов TRPV4, экспрессируемых на кишечных нейронах [34]. С учетом того, что NO является основным ингибирующим нейротрансмиттером в ЖКТ, предполагается, что активация этого пути снижает сократительную способность кишечника. Таким образом, нарушение регуляции сигнального пути TRPV4 в кишечных макрофагах во время воспаления может оказывать существенное влияние на перистальтику кишечника [26].

Роль макрофагов в патогенезе поражения кишечника

При воздействии внешних раздражителей макрофаги могут дифференцироваться («поляризоваться») в направление фенотипа с провоспалительной (М1) или противовоспалительной (М2) активностью [35]. Известно, что продукты жизнедеятельности микроорганизмов, такие

как липополисахарид, а также цитокины, вырабатываемые Т-хелперами 1-го типа, фактором некроза опухоли и IL-6, поляризуют макрофаги в сторону М1-фенотипа, тем самым поддерживая запуск воспалительного каскада, повышение бактерицидных свойств макрофагов, образование активных форм кислорода и азота; в этих условиях повышается экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости (HLA II класса), костимулирующих молекул (CD80/86) и представление антигена. Все эти процессы способствуют уничтожению и утилизации патогенных микроорганизмов [29–31, 35].

Напротив, цитокины, продуцируемые Т-хелперами 2-го типа (IL-4 и IL-13), вызывают поляризацию макрофагов в М2-фенотип; в этом случае макрофаги начинают вырабатывать противовоспалительные цитокины (IL-10, TGFβ), обладающие протективным эффектом за счет нейтрализации провоспалительных молекул, а также усиления регенераторной активности (ангиогенез, ремоделирование тканей, иммунорегуляция и т. д.), тем самым способствуя восстановлению тканей кишечника [36].

Резидентные макрофаги наряду с дендритными и нативными лимфоидными клетками регулируют гомеостаз и целостность кишечного барьера [37]. Нарушение количества и функций макрофагов ведет к хроническому воспалению, сопровождающему различные заболевания ЖКТ: некротический энтероколит у недоношенных новорожденных, инфекционные поражения гастроинтестинального тракта, аутовоспалительные заболевания ЖКТ, заболевания с иммунопатологической основой (болезнь Крона, целиакия) и др. [38].

Роль макрофагов в патогенезе целиакии: провоспалительный каскад

Глютен, обладающий высокой устойчивостью к пищеварительным протеазам (пепсину, трипсину, эластазе), частично расщепляется на глиадиновые фрагменты (пептиды с 19 и 33 аминокислотными остатками), которые способны проникать через эпителиальный барьер слизистой оболочки кишечника, достигая собственной пластинки слизистой оболочки ЖКТ [39]. Фермент тканевая трансглутаминаза 2 дезаминирует глиадиновые пептиды и повышает их сродство к молекулам HLA-DQ2/DQ8, экспрессированным на антигенпредставляющих клетках — макрофагах и дендритных клетках [39]. Это приводит к поляризации макрофагов в провоспалительный фенотип М1 с секрецией провоспалительных цитокинов и поддержанием активации адаптивного иммунного ответа с преобладанием активности Т-хелперов 1-го и 17-го типов, а также привлечением других иммунных клеток (В-клеток, NK-клеток и нейтрофилов) в слизистую оболочку тонкой кишки [40, 41]. Макрофаги фенотипа М1 могут непосредственно повреждать ткани за счет продукции матриксных металлопротеиназ и активных форм кислорода [9, 42].

Инициация провоспалительного каскада происходит за счет взаимодействия макрофагов с пептидами глиадина с MyD88-зависимой (MyD88 — миелоидный фактор дифференцировки 88-го типа) активацией NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — транскрипционный фактор NF-κB) в энтероцитах и транскрипцией провоспалительных цитокинов [43]. Провоспалительный каскад завершается усиленным взаимодействием Т-клеток с антигенпредставляющими клетками, а также глиадинзависимой активацией IL-15, приводящей к привлечению лимфоцитов, которые обладают цитотоксической активностью в отношении эпителиальных клеток [44].

Напротив, макрофаги фенотипа М2 оказывают в участке воспаления противовоспалительное, иммуносупрессивное и прорегенераторное действие благодаря секреции цитокинов IL-10 и TGFβ [45].

Потенциальные терапевтические стратегии при целиакии и ответ на безглютеновую диету

До настоящего времени пожизненное соблюдение безглютеновой диеты является единственным методом лечения пациентов с целиакией. Однако на практике эту диету сложно соблюдать в течение длительного времени из-за проблемы потребления «скрытого глютена», а также низкого комплаенса в определенные возрастные периоды (например, подростковый возраст). Поэтому поиск альтернативных терапевтических стратегий для пациентов с целиакией активно продолжается и становится предметом многих исследований [46].

Перспективной стратегией в лечении целиакии является применение полифенолов (феруловая, синапиновая и р-кумаровая кислоты). Значительный интерес представляет свойство полифенолов осаждать глиадины [47]. Полифенолы взаимодействуют с другими макромолекулами, в частности с белками, причем преимущественно с обогащенными пролином (к таковым относятся фрагменты глютена — глиадины) [48, 49]. Образование глиадин-полифенольных комплексов ведет к секвестрации белка и предотвращает его взаимодействие со слизистой оболочкой кишечника и развитие воспаления, что может быть полезным для защиты от заболеваний, связанных с действием глютена [50].

Поддержание целостности кишечного барьера имеет решающее значение и позволяет избежать прогрессирования структурных и функциональных изменений. Микроворсинки эпителиальных клеток на апикальной стороне соединены белками плотных контактов. Эпителий постоянно обновляется и покрыт слизью, содержащей компоненты иммунной и противомикробной защиты [51]. Эксперименты *in vitro* показали, что полифенолы способны ингибировать перестройку белков плотных контактов, предотвращая повышенную проницаемость эпителия, вызванную воздействием глиадина и провоспалительных цитокинов [51].

На модели эпителиальных клеток кишечника человека (Caco-2) показано, что полифенолы могут связывать и изолировать глютен, снижая его биодоступность. При этом снижалась апикально-базолатеральная транслокация пептидов глютена [49, 52]. In vivo показано, что полифенолы могут подавлять воспалительную реакцию со стороны макрофагальных, миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток и поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа M1, одновременно стимулируя увеличение популяции макрофагов фенотипа M2, что ассоциировано с уменьшением тканевого повреждения [53, 54].

Полифенолы, а также их метаболиты могут влиять на транскрипцию генов ферментов, участвующих в окислительном метаболизме (например, ксантиноксидазы, NADPH-оксидазы), в метаболизме арахидоновой кислоты (например, фосфолипазы A2, циклооксигеназы), и тем самым ингибируют окислительный стресс и воспаление в кишечнике [55, 59]. Полифенолы подавляют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов путем ингибирования каскада редокс-чувствительного NF-κB [56].

Полифенолы также могут влиять на микробиоту кишечника, стимулируя рост и активность потенциально полезных видов бактерий, таких как *Akkermansia muciniphila, Bacteroides thetaiotaomicron, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterii* и *Lactobacilli*, снижая проницаемость кишечного барьера [57, 58].

Была показана различная экспрессия макрофагами аллелей предрасположенности к целиакии DQA1*05:01 и DQB1*02:01 у пациентов с целиакией и у лиц без целиакии. Под действием глиадина, независимо от диагноза и HLA-генотипов, происходит поляризация в провоспалительный фенотип макрофагов, секретирующих IL-6, IL-1β и TNF-α [59].

Заключение

Таким образом, изучение субпопуляций макрофагов и их вклада в патогенез заболеваний желудочно-кишечного тракта и целиакии служит перспективным направлением исследования. Важная роль макрофагов в развитии целиакии не вызывает сомнений, хотя и зависит от вариантов патоморфологических изменений и степени генетической предрасположенности. Несмотря на достаточно подробное изучение каскадов воспалительных реакций в кишечнике, еще не разработано четкой стратегии создания новых лекарственных препаратов на этой основе. Дальнейшие исследования позволят установить особенности иммунного ответа и механизмы его регуляции при целиакии, что станет основой для инициации прикладных клинических исследований.

Литература / References

1. *Fasano A., Catassi C.* Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419–26. DOI: 10.1056/NEJMcp1113994
2. *Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., et al.* Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z
3. *Ivarsson A., Persson L.A., Juto P., Peltonen M., Suhr O., Hernell O.* High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: A Swedish population-based study. *J Intern Med*. 1999;245(1):63–8. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00403.x
4. *Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., Fabiani E., Heier M., McMillan S., et al.; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology.* The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587–95. DOI: 10.3109/07853890.2010.505931
5. *Gnodi E., Meneveri R., Barisani D.* Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):449–63. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.449
6. *Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Климов Л.Я., Ильенкова Н.А., Мельяновская Ю.Л. и др.* Ассоциации гена VDR с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза. *Пульмонология*. 2023;33(4):443–53. [*Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Klimov L.Ya., Ilyenkova N.A., Melyanovskaya Yu.L., et al.* Associations of the VDR gene with clinical manifestations and complications of cystic fibrosis. *PULMONOLOGIYA*. 2023;33(4):443–53. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-443-453
7. *Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Ребриенко М.В., Рафикова Ю.С. и др.* Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;3:98–111. [*Yankina G.N., Kondratieva E.I., Loshkova E.V., Doroshenko I.V., Rebrienko M.V., Rafikova Yu.S., et al.* Cystic fibrosis: Comorbidity with other serious diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;3:98–111. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111
8. *Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Яблокова Е.А., Лошкова Е.В., Ерохина М.И., Чибрина Е.В. и др.* Не связанная с целиакией чувствительность к глютену: подходы к дифференциальной диагностике и потенциальные биомаркеры. *Вопросы детской диетологии*. 2023;21(2):32–44. [*Shapovalova N.S., Novikova V.P., Yablokova E.A., Loshkova E.V., Erokhina M.I., Chibrina E.V., et al.* Non-celiac gluten sensitivity: Approaches to differential diagnosis and potential biomarkers. *Voprosy detskoi Dietologii*. 2023;21(2):32–44. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-32-44
9. *Leonard M.M., Bai Y., Serena G., Nickerson K.P., Camhi S., Sturgeon C., et al.* RNA sequencing of intestinal mucosa reveals novel pathways functionally linked to celiac disease pathogenesis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215132. DOI: 10.1371/journal.pone.0215132
10. *Лошкова Е.В., Пономаренко Ю.Б., Кондратьева Е.И., Лебедев В.В., Клещенко Е.И.* Генетическая регуляция цитокинового воспаления при онкогематологических заболеваниях. *Пермский медицинский журнал*. 2022;39(1):47–65. [*Loshkova E.V., Ponomarenko Y.B., Kondratieva E.I., Lebedev V.V., Kleschenko E.I.* Genetic regulation of cytokine inflammation in oncohematological diseases. *Perm Medical Journal*. 2022;39(1):47–65. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj39147-65
11. *Lavin Y., Winter D., Blecher-Gonen R., David E., Keren-Shaul H., Merad M., et al.* Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell*. 2014;159(6):1312–26. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.018

12. *Chiaranunt P., Tai S.L., Ngai L., Mortha A.* Beyond immunity: Underappreciated functions of intestinal macrophages. *Front Immunol*. 2021;12:749708. DOI: 10.3389/fimmu.2021.749708
13. *Franchi L., Muñoz-Planillo R., Núñez G.* Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat Immunol*. 2012;13(4):325–32. DOI: 10.1038/ni.2231
14. *Shaw M.H., Kamada N., Kim Y.G., Núñez G.* Microbiota-induced IL-1β, but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine. *J Exp Med*. 2012;209(2):251–8. DOI: 10.1084/jem.20111703
15. *Bain C.C., Schridde A.* Origin, differentiation, and function of intestinal macrophages. *Front Immunol*. 2018;9:2733. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02733
16. *Mortha A., Chudnovskiy A., Hashimoto D., Bogunovic M., Spencer S.P., Belkaid Y., et al.* Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science*. 2014;343(6178):1249288. DOI: 10.1126/science.1249288
17. *Bernshtein B., Curato C., Ioannou M., Thaiss C.A., Gross-Vered M., Kolesnikov M., et al.* IL-23-producing IL-10Rα-deficient gut macrophages elicit an IL-22-driven proinflammatory epithelial cell response. *Sci Immunol*. 2019;4(36):eaau6571. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau6571
18. *Rubtsov Y.P., Rasmussen J.P., Chi E.Y., Fontenot J., Castelli L., Ye X., et al.* Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity*. 2008;28(4):546–58. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.017
19. *Kim Y.I., Song J.H., Ko H.J., Kweon M.N., Kang C.Y., Reinecker H.C., et al.* CX3CR1$^+$ macrophages and CD8$^+$ T cells control intestinal IgA production. *J Immunol*. 2018;201(4):1287–94. DOI: 10.4049/jimmunol.1701459
20. *Saha S., Aranda E., Hayakawa Y., Bhanja P., Atay S., Brodin N.P., et al.* Macrophage-derived extracellular vesicle-packaged WNTs rescue intestinal stem cells and enhance survival after radiation injury. *Nat Commun*. 2016;7:13096. DOI: 10.1038/ncomms13096
21. *Seno H., Miyoshi H., Brown S.L., Geske M.J., Colonna M., Stappenbeck T.S.* Efficient colonic mucosal wound repair requires Trem2 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(1):256–61. DOI: 10.1073/pnas.0803343106
22. *Mabbott N.A., Donaldson D.S., Ohno H., Williams I.R., Mahajan A.* Microfold (M) cells: Important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):666–77. DOI: 10.1038/mi.2013.30
23. *D'Angelo F., Bernasconi E., Schäfer M., Moyat M., Michetti P., Maillard M.H., et al.* Macrophages promote epithelial repair through hepatocyte growth factor secretion. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(1):60–72. DOI: 10.1111/cei.12157
24. *Geng Z.H., Zhu Y., Li Q.L., Zhao C., Zhou P.H.* Enteric nervous system: The Bridge Between The Gut Microbiota And Neurological Disorders. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:810483. DOI: 10.3389/fnagi.2022.810483
25. *De Schepper S., Verheijden S., Aguilera-Lizarraga J., Viola M.F., Boesmans W., Stakenborg N., et al.* Self-maintaining gut macrophages are essential for intestinal homeostasis. *Cell*. 2019;176(3):676. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.010
26. *Luo J., Qian A., Oetjen L.K., Yu W., Yang P., Feng J., et al.* TRPV4 channel signaling in macrophages promotes gastrointestinal motility via direct effects on smooth muscle cells. *Immunity*. 2018;49(1):107–19.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.021
27. *Avetisyan M., Rood J.E., Huerta Lopez S., Sengupta R., Wright-Jin E., Dougherty J.D., et al.* Muscularis macrophage development in the absence of an enteric nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(18):4696–701. DOI: 10.1073/pnas.1802490115
28. *Sehgal A., Donaldson D.S., Pridans C., Sauter K.A., Hume D.A., Mabbott N.A.* The role of CSF1R-dependent macrophages in control of the intestinal stem-cell niche. *Nat Commun*. 2018;9(1):1272. DOI: 10.1038/s41467-018-03638-6
29. *Tacke R., Hilgendorf I., Garner H., Waterborg C., Park K., Nowyhed H., et al.* The transcription factor NR4A1 is essential for the development of a novel macrophage subset in the thymus. *Sci Rep*. 2015;5:10055. DOI: 10.1038/srep10055
30. *Spear E.T., Mawe G.M.* Enteric neuroplasticity and dysmotility in inflammatory disease: Key players and possible therapeutic targets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(6):G853–61. DOI: 10.1152/ajpgi.00206.2019
31. *De Schepper S., Stakenborg N., Matteoli G., Verheijden S., Boeckxstaens G.E.* Muscularis macrophages: Key players in intestinal homeostasis and disease. *Cell Immunol*. 2018;330:142–50. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.12.009
32. *Cipriani G., Terhaar M.L., Eisenman S.T., Ji S., Linden D.R., Wright A.M., et al.* Muscularis propria macrophages alter the proportion of nitrergic but not cholinergic gastric myenteric neurons. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7(3):689–91.e4. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.005
33. *Francis S.H., Busch J.L., Corbin J.D., Sibley D.* cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):525–63. DOI: 10.1124/pr.110.002907
34. *Kulkarni S., Micci M.A., Leser J., Shin C., Tang S.C., Fu Y.Y., et al.* Adult enteric nervous system in health is maintained by a dynamic balance between neuronal apoptosis and neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(18):E3709–18. DOI: 10.1073/pnas.1619406114
35. *Xue J., Schmidt S.V., Sander J., Draffehn A., Krebs W., Quester I., et al.* Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity*. 2014;40(2):274–88. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.006
36. *Saqib U., Sarkar S., Suk K., Mohammad O., Baig M.S., Savai R.* Phytochemicals as modulators of M1-M2 macrophages in inflammation. *Oncotarget*. 2018;9(25):17937–50. DOI: 10.18632/oncotarget.24788
37. *Bull D.M., Bookman M.A.* Isolation and functional characterization of human intestinal mucosal lymphoid cells. *J Clin Invest*. 1977;59(5):966–74. DOI: 10.1172/JCI108719
38. *Yip J.L.K., Balasuriya G.K., Spencer S.J., Hill-Yardin E.L.* The role of intestinal macrophages in gastrointestinal homeostasis: Heterogeneity and implications in disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(5):1701–18. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.021
39. *Guilliams M., Ginhoux F., Jakubzick C., Naik S.H., Onai N., Schraml B.U., et al.* Dendritic cells, monocytes and macrophages: A unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(8):571–8. DOI: 10.1038/nri3712
40. *Abadie V., Jabri B.* IL-15: A central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev*. 2014;260(1):221–34. DOI: 10.1111/imr.12191
41. *Lammers K.M., Khandelwal S., Chaudhry F., Kryszak D., Puppa E.L., Casolaro V., et al.* Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with coeliac disease. *Immunology*. 2011;132(3):432–40. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03378.x
42. *Hine A.M., Loke P.* Intestinal macrophages in resolving inflammation. *J Immunol*. 2019;203(3):593–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1900345
43. *Molaaghaee-Rouzbahani S., Asri N., Jahani-Sherafat S., Amani D., Masotti A., Baghaei K., et al.* The modulation of macrophage subsets in celiac disease pathogenesis. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(12):e741. DOI: 10.1002/iid3.741
44. *Ma W.T., Gao F., Gu K., Chen D.K.* The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front Immunol*. 2019;10:1140. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01140
45. *Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D.* Celiac disease: A review of current concepts in pathogenesis, pre-

vention, and novel therapies. *Front Pediatr*. 2018;6:350. DOI: 10.3389/fped.2018.00350
46. *Zhang C., Yang M., Ericsson A.C.* Function of macrophages in disease: Current understanding on molecular mechanisms. *Front Immunol*. 2021;12:620510. DOI: 10.3389/fimmu.2021.620510
47. *Jakobek L.* Interactions of polyphenols with carbohydrates, lipids and proteins. *Food Chem*. 2015;175:556–67. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.12.013
48. *Ribeiro M., Sousa T., Poeta P., Bagulho A.S., Igrejas G.* Review of structural features and binding capacity of polyphenols to gluten proteins and peptides in vitro: Relevance to celiac disease. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(6):463. DOI: 10.3390/antiox9060463
49. *Girard A.L., Awika J.M.* Effects of edible plant polyphenols on gluten protein functionality and potential applications of polyphenol-gluten interactions. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020;19(4):2164–99. DOI: 10.1111/1541-4337.12572
50. *Gopalakrishnan S., Tripathi A., Tamiz A.P., Alkan S.S., Pandey N.B.* Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides*. 2012;35(1):95–101. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.02.016
51. *Capozzi A., Vincentini O., Gizzi P., Porzia A., Longo A., Felli C., et al.* Modulatory effect of gliadin peptide 10-mer on epithelial intestinal CACO-2 cell inflammatory response. *PLoS One*. 2013;8(6):e66561. DOI: 10.1371/journal.pone.0066561
52. *Chojnacka K., Lewandowska U.* The influence of polyphenol-rich extracts on the production of pro-inflammatory mediators in macrophages. *J Physiol Pharmacol*. 2021;72(2). DOI: 10.26402/jpp.2021.2.02
53. *Shabani M., Sadeghi A., Hosseini H., Teimouri M., Babaei Khorzoughi R., Pasalar P., et al.* Resveratrol alleviates obesity-induced skeletal muscle inflammation via decreasing M1 macrophage polarization and increasing the regulatory T cell population. *Sci Rep*. 2020;10(1):3791. DOI: 10.1038/s41598-020-60185-1
54. *Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M.C., Rahu N.* Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7432797. DOI: 10.1155/2016/7432797
55. *Kim H.S., Quon M.J., Kim J.A.* New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol*. 2014;2:187–95. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.022
56. *Rodríguez-Daza M.C., Daoust L., Boutkrabt L., Pilon G., Varin T., Dudonné S., et al.* Wild blueberry proanthocyanidins shape distinct gut microbiota profile and influence glucose homeostasis and intestinal phenotypes in high-fat high-sucrose fed mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):2217. DOI: 10.1038/s41598-020-58863-1
57. *González-Sarrías A., Romo-Vaquero M., García-Villalba R., Cortés-Martín A., Selma M.V., Espín J.C.* The endotoxemia marker lipopolysaccharide-binding protein is reduced in overweight-obese subjects consuming pomegranate extract by modulating the gut microbiota: A randomized clinical trial. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(11):e1800160. DOI: 10.1002/mnfr.201800160
58. *Van Buiten C.B., Yennawar N.H., Pacheco C.N., Hatzakis E., Elias R.J.* Physicochemical interactions with (-)-epigallocatechin-3-gallate drive structural modification of celiac-associated peptide α2-gliadin (57-89) at physiological conditions. *Food Funct*. 2019;10(5):2997–3007. DOI: 10.1039/c9fo00553f
59. *Farina F., Pisapia L., Laezza M., Serena G., Rispo A., Ricciolino S., et al.* Effect of gliadin stimulation on HLA-DQ2.5 gene expression in macrophages from adult celiac disease patients. *Biomedicines*. 2021;10(1):63. DOI: 10.3390/biomedicines10010063

Сведения об авторах

Хавкин Анатолий Ильич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».
Контактная информация: khavkin@nikid.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280

Лошкова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
Контактная информация: loshkova@rambler.ru;
141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3043-8674

Кондратьева Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»;

Information about the authors

Anatoly I. Khavkin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University.
Contact information: khavkin@nikid.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280

Elena V. Loshkova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Scientific and Organizational Department, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Center for Medical Genetics.
Contact information: loshkova@rambler.ru;
141009, Mytishchi, Kominterna str., 23A, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3043-8674

Elena I. Kondratieva — Dr. Sci. Med., Professor, Deputy Director, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
Контактная информация: elenafpk@mail.ru;
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6395-0407

Шаповалова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».
Контактная информация: natasunday@mail.ru;
141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0364-6785

Гришкевич Иван Романович — студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vanya0902w@icloud.com;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8581-7049

Дорошенко Иван Владимирович — студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vanyadoro2016@gmail.com;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0747-5952

Янкина Галина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gal.happy@mail.ru;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5792-2012

of the Department of Genetic and Respiratory Diseases, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Center for Medical Genetics.
Contact information: elenafpk@mail.ru;
115522, Moscow, Moskvorechye str. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6395-0407

Natalia S. Shapovalova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region.
Contact information: natasunday@mail.ru;
141009, Mytishchi, Kominterna str., 23A, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0364-6785

Ivan R. Grishkevich — Student of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: vanya0902w@icloud.com;
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8581-7049

Ivan V. Doroshenko — Student of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: vanyadoro2016@gmail.com;
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0747-5952

Galina N. Yankina — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: gal.happy@mail.ru;
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5792-2012

Поступила: 18.02.2024 Принята: 24.04.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 18.02.2024 Accepted: 24.04.2024 Published: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93
UDC 616.33/.34-008.6-056.11-02: 664.236

CC BY NC ND

The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Celiac Disease

Anatoly I. Khavkin[1,4]*, Elena V. Loshkova[1,2], Elena I. Kondratieva[1,2], Natalia S. Shapovalova[1], Ivan R. Grishkevich[3], Ivan V. Doroshenko[3], Galina N. Yankina[3]

[1] *Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region, Moscow, Russian Federation*
[2] *Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation*
[3] *Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation*
[4] *Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation*

Aim: to present data on the involvement of macrophages in the pathogenesis of celiac disease and the development of possible treatment methods for this disease aimed at changing the function of macrophages.
Key points. Celiac disease is an autoimmune disease with a characteristic serological (antibodies to tissue transglutaminase, endomysium, deamidated gliadin peptides) and histological profile (inflammatory infiltration of the villous epithelium by lymphocytes and their atrophy, crypt hyperplasia) caused by gluten consumption in genetically predisposed individuals. Macrophages, as key cells that provide a link between innate and adaptive immunity, are of significant importance in the pathogenesis of celiac disease. Gliadin peptides stimulate the activation of macrophages according to the proinflammatory phenotype with the production of cytokines, which causes the immune response of T-helpers 1 and T-helpers 17. The result of these processes is the development of an inflammatory reaction and damage to the intestinal mucosa due to the production of matrix metalloproteinases and reactive oxygen species by macrophages. Therapeutic tactics for celiac disease today include a gluten-free diet, which is not so easy to follow. Of interest is the study of the possibility of using polyphenols in celiac disease, which are capable of precipitating gliadins and inhibiting the polarization of macrophages towards a proinflammatory phenotype, while simultaneously stimulating an increase in the population of macrophages of an anti-inflammatory phenotype associated with a decrease in tissue damage.
Conclusion. Impaired macrophage function/differentiation results in either inadequate, excessive immune activation or failure to mount effective protective immune responses against pathogens, which may result in the development of gastrointestinal diseases. Studying the involvement of macrophages at different stages of celiac disease progression is important for the development of new treatments for this disease.
Keywords: celiac disease, monocytes, macrophages, intestine, histocompatibility complex, autoimmune disease
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Khavkin A.I., Loshkova E.V., Kondratieva E.I., Shapovalova N.S., Grishkevich I.R., Doroshenko I.V., Yankina G.N. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of Celiac Disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):86–93. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93

Роль макрофагов в патогенезе целиакии

А.И. Хавкин[1,4]*, Е.В. Лошкова[1,2], Е.И. Кондратьева[1,3], Н.С. Шаповалова[1], И.Р. Гришкевич[3], И.В. Дорошенко[3], Г.Н. Янкина[3]

[1] *ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», Москва, Российская Федерация*
[2] *ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», Москва, Российская Федерация*
[3] *ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация*
[4] *ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Российская Федерация*

Цель: представить данные об участии макрофагов в патогенезе целиакии и разработке возможных методов лечения этого заболевания, направленных на изменение функции макрофагов.
Основные положения. Целиакия — это аутоиммунное заболевание с характерным серологическим (антитела к тканевой трансглутаминазе, эндомизию, деамидированным пептидам глиадина) и гистологическим профилем (воспалительная инфильтрация эпителия ворсинок лимфоцитами и их атрофия, гиперплазия крипт), вызванным употреблением глютена у генетически предрасположенных лиц. Макрофаги как ключе-

вые клетки, обеспечивающие связь врожденного и адаптивного иммунитета, имеют существенное значение в патогенезе целиакии. Пептиды глиадина стимулируют активацию макрофагов по провоспалительному фенотипу с продукцией цитокинов, что служит причиной иммунного ответа Т-хелперов 1 и Т-хелперов 17. Результатом этих процессов служит развитие воспалительной реакции и повреждение слизистой оболочки кишечника за счет продукции макрофагами матриксных металлопротеиназ и активных форм кислорода. Терапевтическая тактика целиакии на сегодняшний день включает безглютеновую диету, которая не так проста в соблюдении. Интерес представляет изучение возможности применения при целиакии полифенолов, которые способны осаждать глиадины и ингибировать поляризацию макрофагов в сторону провоспалительного фенотипа, одновременно стимулируя увеличение популяции макрофагов противовоспалительного фенотипа, ассоциированного с уменьшением тканевого повреждения.

Заключение. Нарушение функции/дифференцировки макрофагов приводит либо к неадекватной, чрезмерной активации иммунитета, либо к неспособности индуцировать эффективные защитные иммунные реакции против патогенов, в результате чего возможно развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта. Изучение участия макрофагов на разных этапах прогрессирования целиакии является важным для разработки новых методов лечения данного заболевания.

Ключевые слова: целиакия, макрофаги, комплекс гистосовместимости, аутоиммунное заболевание

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хавкин А.И., Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Шаповалова Н.С., Гришкевич И.Р., Дорошенко И.В., Янкина Г.Н. Роль макрофагов в патогенезе целиакии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):86–93. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-86-93

Introduction

Celiac disease is an autoimmune pathology characterized by a specific serological (antibodies to tissue transglutaminase, endomysium, deamidated gliadin peptides) and histological profile (inflammatory infiltration of the epithelium of the villi by lymphocytes and their atrophy, crypt hyperplasia) caused by gluten consumption in genetically predisposed individuals [1]. The term “gluten” refers to alcohol-soluble proteins present in various cereals, including wheat, rye, barley, spelt and kamut [1]. In this case, the genetic background — the presence of the classic HLA haplotype, which increases the risk of celiac disease (HLA-DQ2/DQ8 [1]) and genes not associated with the HLA system — is a necessary determinant of the development of the disease, which occurs with the participation of exogenous factors — intestinal infections (including viral ones), intestinal microbiota disorders, gluten consumption, etc. [2]. Gluten intolerance is one of the main predisposing factors of this congenital disease002E

The prevalence of celiac disease, according to various authors, is approximately 1–2 % in different parts of the world: in Finland — up to 1.8 %, in Algeria — 1.43 %, in Turkey 1.2 %, in the UK, Sweden, Australia — 1 %, in Ireland — 0.8 %, in the USA — 0.75 %, in Argentina — 0.6 %, in Brazil — 0.4 %, in Germany — 0.2 %. In Russia, the prevalence of celiac disease is estimated at 0.2–1 %. The lowest incidence is observed in those regions of the world where low frequency of gluten consumption prevails (for example, Uganda, Haiti, Sudan, Rwanda, Zimbabwe, etc.) [3, 4].

Patients with type 1 diabetes mellitus, other autoimmune and some orphan diseases (cystic fibrosis), chromosomal abnormalities, as well as their close relatives, have a higher risk of developing celiac disease [5–8].

An important predictor of the unfavorable course and development of complications in celiac disease is the level of proinflammatory cytokines — interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 12 (IL-12), tumor necrosis factor alpha (TNF-α) [9, 10].

Functions of macrophages in the gastrointestinal tract

The gastrointestinal tract (GIT) is a peripheral organ of the immune system, including mesenteric lymph nodes and gut-associated lymphoid tissue (e.g., Peyer’s patches and lymphoid follicles), as well as cellular elements — lymphocytes, macrophages, plasma cells. Given the constant exposure to food and microbial antigens, the concentration of immune cells such as macrophages in the GIT is especially high [11, 12]. The functional diversity of resident intestinal macrophages goes beyond classical immunity. Currently, their populations have been identified in various “niches” of the GIT, which perform homeostatic and regenerative functions [12].

Intestinal macrophages play an important role in maintaining tissue homeostasis. Lymphoid tissue-associated macrophages accumulate in Peyer’s patches, isolated lymphoid follicles, and intestinal crypts. Recognition of microorganisms

by lymphoid tissue is accompanied by the release of interleukin (IL) 1β and activates innate lymphoid cells 3 (ILC3). ILC3 cells, localized in adults mainly in the lamina propria of the intestinal mucosa, participate in the innate response to bacterial and fungal invasion and in the regulation of T-helper 17 function [13, 14]. ILC3 release colony stimulating factor 2 (CSF-2) and IL-22 to interact with receptors located on myeloid cells (with the CSF-2 receptor, CSF2R) or on epithelial cells (with the IL-22 receptor, IL-22R) [15, 16]. IL-22 plays an important role in enhancing antimicrobial activity [17]. The CSF-2/CSF2R complex acts on dendritic cells and lymphoid tissue-associated macrophages to induce the production of IL-10, promoting the conversion of naive T cells into regulatory T cells [18]. Macrophages have also been shown to release the B-cell-attracting chemokine CXCL13 and remove apoptotic B cells resulting from a failed somatic mutation from the body, thereby regulating the local immune response [19].

Macrophages in the stromal region near intestinal crypts induce stem cell renewal by triggering the Wnt signaling pathway, which regulates the proliferation and differentiation of intestinal epithelial stem cells [20]. Epithelium-associated macrophages acquire an alternative activation phenotype upon stimulation with IL-4 and IL-13, upregulating the triggering receptor expressed on myeloid cells type 2 (TREM-2) and promoting epithelial repair and goblet cell proliferation [21]. Microfold cells (M cells) of the follicle-associated epithelium, which covers the luminal surfaces of Peyer's patches, are called the immune surveillance posts of the intestinal epithelium. Macrophages are proposed to induce M cell maturation [22]. Hepatocyte growth factor (HGF) is another protein that mediates epithelial repair; it may be responsible for the differentiation of epithelial macrophages during regeneration, possibly changing their location around crypts and villi [23].

The population of macrophages associated with the muscularis propria of the intestine is significantly influenced by the intestinal microbiota. Macrophages regulate peristalsis by producing bone morphogenetic protein type 2, which causes activation of intestinal neurons [24, 25]. Intestinal neurons release neurotransmitters (acetylcholine, norepinephrine, serotonin, dopamine, etc.), which induce contraction of smooth muscle cells. Direct activation of smooth muscle contraction is mediated by the population of macrophages associated with the nervous system, promoting the release of the lipid mediator prostaglandin E2 (PGE-2) [26]. In addition, macrophages associated with the enteric nervous system release polyamines in response to signals from the microbiome, catecholamines and other stress signals, which contribute to the protection of neurons. In turn, intestinal neurons secrete colony-stimulating factor type 1 (CSF-1) to maintain the local population of macrophages [27, 28].

Vascular-associated macrophages "span" blood vessels, promoting angiogenesis, lipid transport, removal of dead cells, vascular integrity and regeneration through the production of VEGF-C (vascular endothelial growth factor C) [12, 29].

Macrophages and regulation of motility

Macrophages influence gastrointestinal motility both directly and indirectly, interacting with smooth muscle cells and through crosstalk with intestinal neurons. Disruption of this function contributes to motility disorders in diarrhea and constipation [30]. It is known that the activity of circular and longitudinal muscles and intestinal peristalsis are regulated by cholinergic and non-cholinergic neurons, as well as the neuromodulator nitric oxide (NO) [31, 32]. Muscle macrophages express inducible NO synthase; under inflammatory conditions, NO suppresses gastrointestinal smooth muscle activity through activation of guanylate cyclase [33].

Gastrointestinal macrophages directly interact with intestinal smooth muscle cells via TRPV4 (transient receptor potential cation channel subfamily V member 4; synonym — vanilloid receptors type 4). Activation of this mechanically sensitive channel results in the release of PGE-2, which triggers muscle contraction via PGE-2 receptor signaling [26]. However, TRPV4 activation also has an opposite effect on intestinal motility: increased NO production occurs via NO synthase-1 following activation of TRPV4 channels expressed on enteric neurons [34]. Given that NO is the major inhibitory neurotransmitter in the gastrointestinal tract, activation of this pathway is thought to reduce intestinal motility. Thus, dysregulation of the TRPV4 signaling pathway in intestinal macrophages during inflammation may have a significant impact on intestinal motility [26].

The role of macrophages in the pathogenesis of intestinal damage

When exposed to external stimuli, macrophages can differentiate ("polarize") towards a phenotype with proinflammatory (M1) or anti-inflammatory (M2) activity [35]. It is known that microbial waste products such as lipopolysaccharide, as well as cytokines produced by T-helpers 1, tumor necrosis factor and IL-6, polarize macrophages towards the M1 phenotype, thereby supporting the

launch of the inflammatory cascade, increasing the bactericidal properties of macrophages, and the formation of reactive oxygen and nitrogen species; under these conditions, the expression of major histocompatibility complex molecules (HLA class II), costimulatory molecules (CD80/86) and antigen presentation increases. All these processes contribute to the destruction and utilization of pathogenic microorganisms [29–31, 35].

In contrast, cytokines produced by T-helpers 2 (IL-4 and IL-13) cause the polarization of macrophages to the M2 phenotype; in this case, macrophages begin to produce anti-inflammatory cytokines (IL-10, TGFβ), which have a protective effect by neutralizing pro-inflammatory molecules, as well as enhancing regenerative activity (angiogenesis, tissue remodeling, immunoregulation, etc.), thereby promoting the restoration of intestinal tissue [36].

Resident macrophages, along with dendritic and native lymphoid cells, regulate homeostasis and the integrity of the intestinal barrier [37]. Disruption of the quantity and functions of macrophages leads to chronic inflammation accompanying various gastrointestinal diseases — necrotic enterocolitis in premature infants, infectious lesions of the gastrointestinal tract, autoinflammatory diseases of the gastrointestinal tract, diseases with an immunopathological basis (Crohn's disease, celiac disease), etc. [38].

The role of macrophages in the pathogenesis of celiac disease: a proinflammatory cascade

Gluten, which is highly resistant to digestive proteases (pepsin, trypsin, elastase), is partially broken down into gliadin fragments (peptides with 19 and 33 amino acid residues), which can penetrate the epithelial barrier of the intestinal mucosa, reaching the lamina propria of the gastrointestinal mucosa [39]. The enzyme tissue transglutaminase 2 deaminates gliadin peptides and increases their affinity for HLA-DQ2/DQ8 molecules expressed on antigen-presenting cells — macrophages and dendritic cells [39]. This leads to the polarization of macrophages into the proinflammatory M1 phenotype with the secretion of proinflammatory cytokines and the maintenance of the activation of the adaptive immune response with the predominance of the activity of T-helpers 1 and 17, as well as the attraction of other immune cells (B cells, NK cells and neutrophils) into the small intestinal mucosa [40, 41]. Macrophages of the M1 phenotype can directly damage tissues due to the production of matrix metalloproteinases and reactive oxygen species [9, 42].

The proinflammatory cascade is initiated by the interaction of macrophages with gliadin peptides with MyD88-dependent (MyD88 — myeloid differentiation factor type 88) activation of NF-kB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) in enterocytes and transcription of proinflammatory cytokines [43]. The proinflammatory cascade ends with enhanced interaction of T cells with antigen-presenting cells, as well as gliadin-dependent activation of IL-15, leading to the attraction of lymphocytes that have cytotoxic activity against epithelial cells [44].

In contrast, M2 phenotype macrophages exert anti-inflammatory, immunosuppressive and pro-regenerative effects at the site of inflammation due to the secretion of IL-10 and TGFβ cytokines [45].

Potential therapeutic strategies for celiac disease and response to gluten-free diet

To date, lifelong adherence to a gluten-free diet has been the only treatment for patients with celiac disease. However, in practice, this diet is difficult to adhere to for a long time due to the problem of consuming "hidden gluten" as well as low compliance at certain age periods (e.g., adolescence). Therefore, the search for alternative therapeutic strategies for patients with celiac disease is actively ongoing and is the subject of many studies [46].

A promising strategy in the treatment of celiac disease is the use of polyphenols (ferulic, sinapic and p-coumaric acids). Of considerable interest is the property of polyphenols to precipitate gliadins [47]. Polyphenols interact with other macromolecules, in particular with proteins, mainly with those enriched in proline (these include gluten fragments — gliadins) [48, 49]. The formation of gliadin-polyphenol complexes leads to protein sequestration and prevents its interaction with the intestinal mucosa and the development of inflammation, which may be useful for protection against diseases associated with the action of gluten [50].

Maintaining the integrity of the intestinal barrier is critical to avoid the progression of structural and functional changes. The microvilli of epithelial cells on the apical side are connected by tight junction proteins. The epithelium is constantly renewed and covered with mucus containing components of immune and antimicrobial protection [51]. *In vitro* experiments have shown that polyphenols are able to inhibit the reorganization of tight junction proteins, preventing increased epithelial permeability caused by gliadin and proinflammatory cytokines [51]. In a model of human intestinal epithelial cells (Caco-2), it was shown that polyphenols can bind and sequester gluten, reducing its bioavailability. At the same time, the apical-basolateral translocation

of gluten peptides was reduced [49, 52]. *In vivo*, it has been shown that polyphenols can suppress the inflammatory response of macrophage, myeloid, and plasmacytoid dendritic cells and the polarization of macrophages towards the proinflammatory M1 phenotype, while simultaneously stimulating an increase in the population of M2 phenotype macrophages, which is associated with a decrease in tissue damage [53, 54].

Polyphenols and their metabolites can influence the transcription of genes encoding enzymes involved in oxidative metabolism (e.g. xanthine oxidase, NADPH oxidase), arachidonic acid metabolism (e.g. phospholipase A2, cyclooxygenase), and thereby inhibit oxidative stress and inflammation in the intestine [55, 59]. Polyphenols suppress the transcription of proinflammatory cytokine genes by inhibiting the redox-sensitive NF-κB cascade [56].

Polyphenols can also influence the gut microbiota by stimulating the growth and activity of potentially beneficial bacterial species such as *Akkermansia muciniphila, Bacteroides thetaiotaomicron, Faecalibacterium prausnitzii, Bifidobacterii* and *Lactobacilli*, reducing intestinal barrier permeability [57, 58].

Different expression of the celiac disease susceptibility alleles DQA1*05:01 and DQB1*02:01 by macrophages was shown in patients with celiac disease and in individuals without it. Under the influence of gliadin, regardless of diagnosis and HLA genotypes, polarization into a proinflammatory phenotype of macrophages secreting IL-6, IL-1β and TNF-α occurs [59].

Conclusion

Thus, the study of macrophage subpopulations and their contribution to the pathogenesis of gastrointestinal disorders and celiac disease is a promising area of research. The important role of macrophages in the development of celiac disease is beyond doubt, although it depends on the variants of pathomorphological changes and the degree of genetic predisposition. Despite a fairly detailed study of cascades of inflammatory reactions in the intestine, a clear strategy for creating new drugs on this basis has not yet been developed. Further studies will establish the features of the immune response and the mechanisms of its regulation in celiac disease, which will become the basis for initiating applied clinical trials.

References / Литература

1. *Fasano A., Catassi C.* Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2419–26. DOI: 10.1056/NEJMcp1113994
2. *Caio G., Volta U., Sapone A., Leffler D.A., De Giorgio R., Catassi C., et al.* Celiac disease: A comprehensive current review. *BMC Med*. 2019;17(1):142. DOI: 10.1186/s12916-019-1380-z
3. *Ivarsson A., Persson L.A., Juto P., Peltonen M., Suhr O., Hernell O.* High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: A Swedish population-based study. *J Intern Med*. 1999;245(1):63–8. DOI: 10.1046/j.1365-2796.1999.00403.x
4. *Mustalahti K., Catassi C., Reunanen A., Fabiani E., Heier M., McMillan S., et al.; Coeliac EU Cluster, Project Epidemiology.* The prevalence of celiac disease in Europe: Results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med*. 2010;42(8):587–95. DOI: 10.3109/07853890.2010.505931
5. *Gnodi E., Meneveri R., Barisani D.* Celiac disease: From genetics to epigenetics. *World J Gastroenterol*. 2022;28(4):449–63. DOI: 10.3748/wjg.v28.i4.449
6. *Лошкова Е.В., Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Климов Л.Я., Ильенкова Н.А., Мельяновская Ю.Л. и др.* Ассоциации гена VDR с клиническими проявлениями и осложнениями муковисцидоза. *Пульмонология*. 2023;33(4):443–53. [*Loshkova E.V., Kondratyeva E.I., Zhekaite E.K., Klimov L.Ya., Ilyenkova N.A., Melyanovskaya Yu.L., et al.* Associations of the VDR gene with clinical manifestations and complications of cystic fibrosis. *PULMONOLOGIYA*. 2023;33(4):443–53. (In Russ.)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2023-33-4-443-453
7. *Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Дорошенко И.В., Ребриенко М.В., Рафикова Ю.С. и др.* Муковисцидоз: коморбидность с другими тяжелыми заболеваниями. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;3:98–111. [*Yankina G.N., Kondratieva E.I., Loshkova E.V., Doroshenko I.V., Rebrienko M.V., Rafikova Yu.S., et al.* Cystic fibrosis: Comorbidity with other serious diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;3:98–111. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-98-111
8. *Шаповалова Н.С., Новикова В.П., Яблокова Е.А., Лошкова Е.В., Ерохина М.И., Чибрина Е.В. и др.* Не связанная с целиакией чувствительность к глютену: подходы к дифференциальной диагностике и потенциальные биомаркеры. *Вопросы детской диетологии*. 2023;21(2):32–44. [*Shapovalova N.S., Novikova V.P., Yablokova E.A., Loshkova E.V., Erokhina M.I., Chibrina E.V., et al.* Non-celiac gluten sensitivity: Approaches to differential diagnosis and potential biomarkers. *Voprosy detskoi Dietologii*. 2023;21(2):32–44. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2023-2-32-44
9. *Leonard M.M., Bai Y., Serena G., Nickerson K.P., Camhi S., Sturgeon C., et al.* RNA sequencing of intestinal mucosa reveals novel pathways functionally linked to celiac disease pathogenesis. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215132. DOI: 10.1371/journal.pone.0215132
10. *Лошкова Е.В., Пономаренко Ю.Б., Кондратьева Е.И., Лебедев В.В., Клещенко Е.И.* Генетическая регуляция цитокинового воспаления при онкогематологических заболеваниях. *Пермский медицинский журнал*. 2022;39(1):47–65. [*Loshkova E.V., Ponomarenko Y.B., Kondratieva E.I., Lebedev V.V., Kleschenko E.I.* Genetic regulation of cytokine inflammation in oncohematological diseases. *Perm Medical Journal*. 2022;39(1):47–65. (In Russ.)]. DOI: 10.17816/pmj39147-65
11. *Lavin Y., Winter D., Blecher-Gonen R., David E., Keren-Shaul H., Merad M., et al.* Tissue-resident macrophage enhancer landscapes are shaped by the local microenvironment. *Cell*. 2014;159(6):1312–26. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.018
12. *Chiaranunt P., Tai S.L., Ngai L., Mortha A.* Beyond immunity: Underappreciated functions of intestinal macrophages. *Front Immunol*. 2021;12:749708. DOI: 10.3389/fimmu.2021.749708

13. *Franchi L., Muñoz-Planillo R., Núñez G.* Sensing and reacting to microbes through the inflammasomes. *Nat Immunol*. 2012;13(4):325–32. DOI: 10.1038/ni.2231
14. *Shaw M.H., Kamada N., Kim Y.G., Núñez G.* Microbiota-induced IL-1β, but not IL-6, is critical for the development of steady-state TH17 cells in the intestine. *J Exp Med*. 2012;209(2):251–8. DOI: 10.1084/jem.20111703
15. *Bain C.C., Schridde A.* Origin, differentiation, and function of intestinal macrophages. *Front Immunol*. 2018;9:2733. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02733
16. *Mortha A., Chudnovskiy A., Hashimoto D., Bogunovic M., Spencer S.P., Belkaid Y., et al.* Microbiota-dependent crosstalk between macrophages and ILC3 promotes intestinal homeostasis. *Science*. 2014;343(6178):1249288. DOI: 10.1126/science.1249288
17. *Bernshtein B., Curato C., Ioannou M., Thaiss C.A., Gross-Vered M., Kolesnikov M., et al.* IL-23-producing IL-10Rα-deficient gut macrophages elicit an IL-22-driven proinflammatory epithelial cell response. *Sci Immunol*. 2019;4(36):eaau6571. DOI: 10.1126/sciimmunol.aau6571
18. *Rubtsov Y.P., Rasmussen J.P., Chi E.Y., Fontenot J., Castelli L., Ye X., et al.* Regulatory T cell-derived interleukin-10 limits inflammation at environmental interfaces. *Immunity*. 2008;28(4):546–58. DOI: 10.1016/j.immuni.2008.02.017
19. *Kim Y.I., Song J.H., Ko H.J., Kweon M.N., Kang C.Y., Reinecker H.C., et al.* CX3CR1^{+} macrophages and CD8^{+} T cells control intestinal IgA production. *J Immunol*. 2018;201(4):1287–94. DOI: 10.4049/jimmunol.1701459
20. *Saha S., Aranda E., Hayakawa Y., Bhanja P., Atay S., Brodin N.P., et al.* Macrophage-derived extracellular vesicle-packaged WNTs rescue intestinal stem cells and enhance survival after radiation injury. *Nat Commun*. 2016;7:13096. DOI: 10.1038/ncomms13096
21. *Seno H., Miyoshi H., Brown S.L., Geske M.J., Colonna M., Stappenbeck T.S.* Efficient colonic mucosal wound repair requires Trem2 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(1):256–61. DOI: 10.1073/pnas.0803343106
22. *Mabbott N.A., Donaldson D.S., Ohno H., Williams I.R., Mahajan A.* Microfold (M) cells: Important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. 2013;6(4):666–77. DOI: 10.1038/mi.2013.30
23. *D'Angelo F., Bernasconi E., Schäfer M., Moyat M., Michetti P., Maillard M.H., et al.* Macrophages promote epithelial repair through hepatocyte growth factor secretion. *Clin Exp Immunol*. 2013;174(1):60–72. DOI: 10.1111/cei.12157
24. *Geng Z.H., Zhu Y., Li Q.L., Zhao C., Zhou P.H.* Enteric nervous system: The Bridge Between The Gut Microbiota And Neurological Disorders. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:810483. DOI: 10.3389/fnagi.2022.810483
25. *De Schepper S., Verheijden S., Aguilera-Lizarraga J., Viola M.F., Boesmans W., Stakenborg N., et al.* Self-maintaining gut macrophages are essential for intestinal homeostasis. *Cell*. 2019;176(3):676. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.010
26. *Luo J., Qian A., Oetjen L.K., Yu W., Yang P., Feng J., et al.* TRPV4 channel signaling in macrophages promotes gastrointestinal motility via direct effects on smooth muscle cells. *Immunity*. 2018;49(1):107–19.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.04.021
27. *Avetisyan M., Rood J.E., Huerta Lopez S., Sengupta R., Wright-Jin E., Dougherty J.D., et al.* Muscularis macrophage development in the absence of an enteric nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(18):4696–701. DOI: 10.1073/pnas.1802490115
28. *Sehgal A., Donaldson D.S., Pridans C., Sauter K.A., Hume D.A., Mabbott N.A.* The role of CSF1R-dependent macrophages in control of the intestinal stem-cell niche. *Nat Commun*. 2018;9(1):1272. DOI: 10.1038/s41467-018-03638-6
29. *Tacke R., Hilgendorf I., Garner H., Waterborg C., Park K., Nowyhed H., et al.* The transcription factor NR4A1 is essential for the development of a novel macrophage subset in the thymus. *Sci Rep*. 2015;5:10055. DOI: 10.1038/srep10055
30. *Spear E.T., Mawe G.M.* Enteric neuroplasticity and dysmotility in inflammatory disease: Key players and possible therapeutic targets. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;317(6):G853–61. DOI: 10.1152/ajpgi.00206.2019
31. *De Schepper S., Stakenborg N., Matteoli G., Verheijden S., Boeckxstaens G.E.* Muscularis macrophages: Key players in intestinal homeostasis and disease. *Cell Immunol*. 2018;330:142–50. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.12.009
32. *Cipriani G., Terhaar M.L., Eisenman S.T., Ji S., Linden D.R., Wright A.M., et al.* Muscularis propria macrophages alter the proportion of nitrergic but not cholinergic gastric myenteric neurons. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;7(3):689–91.e4. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2019.01.005
33. *Francis S.H., Busch J.L., Corbin J.D., Sibley D.* cGMP-dependent protein kinases and cGMP phosphodiesterases in nitric oxide and cGMP action. *Pharmacol Rev*. 2010;62(3):525–63. DOI: 10.1124/pr.110.002907
34. *Kulkarni S., Micci M.A., Leser J., Shin C., Tang S.C., Fu Y.Y., et al.* Adult enteric nervous system in health is maintained by a dynamic balance between neuronal apoptosis and neurogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(18):E3709–18. DOI: 10.1073/pnas.1619406114
35. *Xue J., Schmidt S.V., Sander J., Draffehn A., Krebs W., Quester I., et al.* Transcriptome-based network analysis reveals a spectrum model of human macrophage activation. *Immunity*. 2014;40(2):274–88. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.01.006
36. *Saqib U., Sarkar S., Suk K., Mohammad O., Baig M.S., Savai R.* Phytochemicals as modulators of M1-M2 macrophages in inflammation. *Oncotarget*. 2018;9(25):17937–50. DOI: 10.18632/oncotarget.24788
37. *Bull D.M., Bookman M.A.* Isolation and functional characterization of human intestinal mucosal lymphoid cells. *J Clin Invest*. 1977;59(5):966–74. DOI: 10.1172/JCI108719
38. *Yip J.L.K., Balasuriya G.K., Spencer S.J., Hill-Yardin E.L.* The role of intestinal macrophages in gastrointestinal homeostasis: Heterogeneity and implications in disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2021;12(5):1701–18. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2021.08.021
39. *Guilliams M., Ginhoux F., Jakubzick C., Naik S.H., Onai N., Schraml B.U., et al.* Dendritic cells, monocytes and macrophages: A unified nomenclature based on ontogeny. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(8):571–8. DOI: 10.1038/nri3712
40. *Abadie V., Jabri B.* IL-15: A central regulator of celiac disease immunopathology. *Immunol Rev*. 2014;260(1):221–34. DOI: 10.1111/imr.12191
41. *Lammers K.M., Khandelwal S., Chaudhry F., Kryszak D., Puppa E.L., Casolaro V., et al.* Identification of a novel immunomodulatory gliadin peptide that causes interleukin-8 release in a chemokine receptor CXCR3-dependent manner only in patients with coeliac disease. *Immunology*. 2011;132(3):432–40. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2010.03378.x
42. *Hine A.M., Loke P.* Intestinal macrophages in resolving inflammation. *J Immunol*. 2019;203(3):593–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1900345
43. *Molaaghaee-Rouzbahani S., Asri N., Jahani-Sherafat S., Amani D., Masotti A., Baghaei K., et al.* The modulation of macrophage subsets in celiac disease pathogenesis. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(12):e741. DOI: 10.1002/iid3.741
44. *Ma W.T., Gao F., Gu K., Chen D.K.* The role of monocytes and macrophages in autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front Immunol*. 2019;10:1140. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01140
45. *Tye-Din J.A., Galipeau H.J., Agardh D.* Celiac disease: A review of current concepts in pathogenesis, prevention, and novel therapies. *Front Pediatr*. 2018;6:350. DOI: 10.3389/fped.2018.00350
46. *Zhang C., Yang M., Ericsson A.C.* Function of macrophages in disease: Current understanding on mo-

lecular mechanisms. *Front Immunol*. 2021;12:620510. DOI: 10.3389/fimmu.2021.620510
47. *Jakobek L.* Interactions of polyphenols with carbohydrates, lipids and proteins. *Food Chem.* 2015;175:556–67. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.12.013
48. *Ribeiro M., Sousa T., Poeta P., Bagulho A.S., Igrejas G.* Review of structural features and binding capacity of polyphenols to gluten proteins and peptides in vitro: Relevance to celiac disease. *Antioxidants* (*Basel*). 2020;9(6):463. DOI: 10.3390/antiox9060463
49. *Girard A.L., Awika J.M.* Effects of edible plant polyphenols on gluten protein functionality and potential applications of polyphenol-gluten interactions. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2020;19(4):2164–99. DOI: 10.1111/1541-4337.12572
50. *Gopalakrishnan S., Tripathi A., Tamiz A.P., Alkan S.S., Pandey N.B.* Larazotide acetate promotes tight junction assembly in epithelial cells. *Peptides*. 2012;35(1):95–101. DOI: 10.1016/j.peptides.2012.02.016
51. *Capozzi A., Vincentini O., Gizzi P., Porzia A., Longo A., Felli C., et al.* Modulatory effect of gliadin peptide 10-mer on epithelial intestinal CACO-2 cell inflammatory response. *PLoS One*. 2013;8(6):e66561. DOI: 10.1371/journal.pone.0066561
52. *Chojnacka K., Lewandowska U.* The influence of polyphenol-rich extracts on the production of pro-inflammatory mediators in macrophages. *J Physiol Pharmacol*. 2021;72(2). DOI: 10.26402/jpp.2021.2.02
53. *Shabani M., Sadeghi A., Hosseini H., Teimouri M., Babaei Khorzoughi R., Pasalar P., et al.* Resveratrol alleviates obesity-induced skeletal muscle inflammation via decreasing M1 macrophage polarization and increasing the regulatory T cell population. *Sci Rep*. 2020;10(1):3791. DOI: 10.1038/s41598-020-60185-1
54. *Hussain T., Tan B., Yin Y., Blachier F., Tossou M.C., Rahu N.* Oxidative stress and inflammation: What polyphenols can do for us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7432797. DOI: 10.1155/2016/7432797
55. *Kim H.S., Quon M.J., Kim J.A.* New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol*. 2014;2:187–95. DOI: 10.1016/j.redox.2013.12.022
56. *Rodríguez-Daza M.C., Daoust L., Boutkrabt L., Pilon G., Varin T., Dudonné S., et al.* Wild blueberry proanthocyanidins shape distinct gut microbiota profile and influence glucose homeostasis and intestinal phenotypes in high-fat high-sucrose fed mice. *Sci Rep*. 2020;10(1):2217. DOI: 10.1038/s41598-020-58863-1
57. *González-Sarrías A., Romo-Vaquero M., García-Villalba R., Cortés-Martín A., Selma M.V., Espín J.C.* The endotoxemia marker lipopolysaccharide-binding protein is reduced in overweight-obese subjects consuming pomegranate extract by modulating the gut microbiota: A randomized clinical trial. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(11):e1800160. DOI: 10.1002/mnfr.201800160
58. *Van Buiten C.B., Yennawar N.H., Pacheco C.N., Hatzakis E., Elias R.J.* Physicochemical interactions with (-)-epigallocatechin-3-gallate drive structural modification of celiac-associated peptide α2-gliadin (57-89) at physiological conditions. *Food Funct*. 2019;10(5):2997–3007. DOI: 10.1039/c9fo00553f
59. *Farina F., Pisapia L., Laezza M., Serena G., Rispo A., Ricciolino S., et al.* Effect of gliadin stimulation on HLA-DQ2.5 gene expression in macrophages from adult celiac disease patients. *Biomedicines*. 2021;10(1):63. DOI: 10.3390/biomedicines10010063

Information about the authors

Anatoly I. Khavkin* — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Dietetics named after A.V. Mazurin, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases, Medical Institute, Belgorod State National Research University.
Contact information: khavkin@nikid.ru;
115093, Moscow, Bolshaya Serpukhovskaya str., 62.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280

Elena V. Loshkova — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher of the Scientific and Organizational Department, Deputy Chief Physician for Clinical and Expert Work, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Leading Researcher of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis of the Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Center for Medical Genetics.
Contact information: loshkova@rambler.ru;
141009, Mytishchi, Kominterna str., 23A, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3043-8674

Elena I. Kondratieva — Dr. Sci. Med., Professor, Deputy Director, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region; Head of the Scientific and Clinical Department of Cystic Fibrosis, Head

Сведения об авторах

Хавкин Анатолий Ильич* — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет».
Контактная информация: khavkin@nikid.ru;
115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 62.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7308-7280

Лошкова Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-организационного отдела, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»; ведущий научный сотрудник научно-клинического отдела муковисцидоза Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
Контактная информация: loshkova@rambler.ru;
141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3043-8674

Кондратьева Елена Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области»;

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

of the Department of Genetic and Respiratory Diseases, Institute of Higher and Continuing Professional Education, Research Center for Medical Genetics.
Contact information: elenafpk@mail.ru;
115522, Moscow, Moskvorechye str. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6395-0407

руководитель научно-клинического отдела муковисцидоза, заведующая кафедрой генетики болезней дыхательной системы Института высшего и дополнительного профессионального образования, ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
Контактная информация: elenafpk@mail.ru;
115522, г. Москва, ул. Москворечье, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6395-0407

Natalia S. Shapovalova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Department of Pediatrics, Research Clinical Institute of Childhood of the Ministry of Healthcare of the Moscow Region.
Contact information: natasunday@mail.ru;
141009, Mytishchi, Kominterna str., 23A, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0364-6785

Шаповалова Наталья Сергеевна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, ГБУЗ Московской области «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области».
Контактная информация: natasunday@mail.ru;
141009, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24А, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0364-6785

Ivan R. Grishkevich — Student of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: vanya0902w@icloud.com;
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8581-7049

Гришкевич Иван Романович — студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vanya0902w@icloud.com;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8581-7049

Ivan V. Doroshenko — Student of the Faculty of Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: vanyadoro2016@gmail.com;
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0747-5952

Дорошенко Иван Владимирович — студент педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: vanyadoro2016@gmail.com;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0747-5952

Galina N. Yankina — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Siberian State Medical University.
Contact information: gal.happy@mail.ru;
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5792-2012

Янкина Галина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной педиатрии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: gal.happy@mail.ru;
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5792-2012

Submitted: 18.02.2024 Accepted: 24.04.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 18.02.2024 Принята: 24.04.2024 Опубликована: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103
УДК 616.361-008.6-07+616.366-003.7

CC BY NC ND

Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи

Ю.О. Шульпекова*, И.Р. Попова, В.М. Нечаев

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

Цель: Диагностические критерии функциональных заболеваний желчевыводящих путей представлены в материалах Римского консенсуса IV, а также экспертных советов российских и зарубежных специалистов. Приступы функциональной билиарной боли обусловлены нарушением оттока желчи через пузырный проток и сфинктер Одди. Выдвинуто предположение о наличии «билиарного континуума», в котором у части пациентов билиарная дисфункция трансформируется в желчнокаменную болезнь (ЖКБ).
Основные положения. В качестве патофизиологической основы развития билиарной дискинезии и ЖКБ рассматривается литогенная желчь. Она провоцирует воспаление низкой степени в слизистой оболочке желчных путей, снижение сократимости желчного пузыря и нарушение расслабления билиарных сфинктеров, нарушение физиологического ответа на холецистокинин. Изменение моторики желчных путей может быть связано с влиянием гидрофобных солей желчных кислот и нарушением обмена эйкозаноидов. Гиперплазия эпителия и мышечного слоя, гиперсекреция муцина и осаждение холестерина еще больше нарушают отток желчи. Данные экспериментов и некоторые клинические наблюдения указывают на возможность трансформации билиарной дисфункции в ЖКБ. Дисфункция сфинктера Одди представляет собой одно из возможных последствий холецистэктомии и, по сути, выступает как вариант «постхолецистэктомического синдрома». Основу лечения билиарных дисфункций представляют спазмолитики разных классов, которые можно комбинировать с урсодезоксихолевой кислотой. Высокую эффективность в купировании билиарной боли показал селективный для желчных путей спазмолитик гимекромон, который также обладает умеренным холеретическим действием и способностью предупреждать кристаллизацию холестерина в желчи и может применяться как при функциональных заболеваниях, так и при ЖКБ. Отечественный препарат гимекромона «Одекромон®» вышел на фармацевтический рынок.
Заключение. Не вызывает сомнений актуальность дальнейшего изучения закономерностей развития билиарных дисфункций и ЖКБ. Изучение этой проблемы будет способствовать разработке эффективных профилактических подходов, в том числе в области нутрицевтики.
Ключевые слова: функциональные заболевания желчевыводящих путей, литогенная желчь, дисфункция сфинктера Одди, гимекромон
Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М. Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):94–103. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103

Functional Disorders of the Biliary Tract and Cholelithiasis: Analysis of a Possible Relationship

Yulia O. Shulpekova*, Irina R. Popova, Vladimir M. Nechaev
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Aim: Diagnostic criteria for functional disorders of the biliary tract are presented in the materials of the Rome IV consensus, as well as expert councils of Russian and foreign specialists. Episodes of functional biliary pain are caused by a violation of bile outflow through the cystic duct and sphincter of Oddi. It has been suggested that there is a “biliary continuum” in which in some patients’ biliary dysfunction is transformed into cholelithiasis.
Key points. Lithogenic bile is considered as the pathophysiological basis for the development of biliary dyskinesia and cholelithiasis. Lithogenic bile provokes inflammation of low grades in the mucous membrane of the biliary tract, decreased contractility of the gallbladder and impaired relaxation of the biliary sphincters, impaired physiological response to cholecystokinin. Changes in motility of the biliary tract may be associated with the influence of hydrophobic bile salts and impaired eicosanoid metabolism. Hyperplasia of the epithelium and muscle layer, hypersecretion

of mucin and cholesterol precipitation further impair the outflow of bile. Experimental data and some clinical observations indicate the possibility of transformation of biliary dysfunction into cholelithiasis. Dysfunction of the sphincter of Oddi is one of the possible consequences of cholecystectomy and, in fact, acts as a variant of postcholecystectomy syndrome. The basis for the treatment of biliary dysfunctions are antispasmodics of different classes, which can be combined with ursodeoxycholic acid. The biliary tract-selective antispasmodic hymecromone has shown high effectiveness in relieving biliary pain, which also has a moderate choleretic effect and the ability to prevent the crystallization of cholesterol in bile and can be used both for functional diseases and for cholelithiasis. The domestic drug hymecromone "Odecromone" entered the pharmaceutical market.
Keywords: functional diseases of the biliary tract, lithogenic bile, dysfunction of the sphincter of Oddi, hymecromone
Conflict of interest: the publication was prepared with the support of CJSC PharmFirma Sotex.

For citation: Shulpekova Yu.O., Popova I.R., Nechaev V.M. Functional Disorders of the Biliary Tract and Cholelithiasis: Analysis of a Possible Relationship. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):94–103. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103

Введение

Дискинезия желчного пузыря (ДЖП) и сфинктера Одди (ДСО) являются функциональными заболеваниями. Их диагностические критерии, представленные в материалах Римского консенсуса IV, а также экспертных советов российских и зарубежных специалистов, основаны на исключении органических поражений (выраженного билиарного сладжа, желчнокаменной болезни, холангита, стенозов и опухолей) и оценке опорожнения желчного пузыря. При дисфункции сфинктера Одди билиарного типа могут определяться ультразвуковые и биохимические маркеры преходящей обструкции желчевыводящих путей, поэтому диагностика этого заболевания требует особенно ответственного подхода, с применением методов визуализации высокой степени разрешения (магниторезонансная холангиопанкреатография и эндоскопическое УЗИ) [1–3].

Основное клиническое проявление ДЖП и ДСО есть билиарная боль, характеристика которой сформулирована на основании большого объема данных, что в большинстве случаев позволяет легко дифференцировать ее от иных абдоминальных болей. Ключевые признаки билиарной боли: 1) интенсивность, превышающая 5 баллов по визуально-аналоговой шкале; 2) локализация в эпигастральной области и правом подреберье; 3) возникновение независимо от положения тела и дефекации; 4) неэффективность антацидов и антисекреторных препаратов; 5) отсутствие непосредственной связи с приемом пищи; 6) частое возникновение в ночные часы; 7) появление сопутствующих тошноты и рвоты, не облегчающих боль; 8) иррадиация в правое плечо и правую руку. Билиарная боль резко снижает качество жизни пациента, вынуждая его обращаться к врачу. При ДЖП и ДСО не развивается классическая билиарная колика. Патофизиология функциональной билиарной боли изучена недостаточно вследствие невозможности создания экспериментальных моделей на животных и проведения всего спектра необходимых исследований у человека. Происхождение боли обусловлено нарушением моторики с преходящей билиарной гипертензией на фоне висцеральной гиперчувствительности (нарушение по оси «желудочно-кишечный тракт – головной мозг») [3, 4].

Анализ тканей удаленного желчного пузыря и пузырной желчи у пациентов с функциональной билиарной болью еще в 1990-е годы позволил предположить, что высокая литогенность желчи изначально нарушает моторику желчевыводящих путей и вызывает их субклиническое воспаление по следующему механизму: гиперсекреция муцина + нуклеация холестерина с захватом его кристаллов клетками слизистой оболочки → микротравматизация + воспаление и сужение протоков. В дальнейшем формируются желчные микролиты. Таким образом, выдвинуто предположение о наличии последовательности событий, в которой у части пациентов билиарная дисфункция трансформируется в желчнокаменную болезнь (ЖКБ). Боль может возникать в любой точке этого «континуума» (рис. 1) [5]. Приступы функциональной билиарной боли обусловлены нарушением оттока желчи через сфинктер Люткенса и пузырный проток или же сфинктер Одди, являющиеся наиболее узкими участками желчевыводящей системы со складчатым строением слизистой, предрасполагающим к задержке кристаллов холестерина. Обструкция вызвана недостаточным расслаблением означенных сфинктеров. Однако нельзя исключить и механический компонент (обтурация сгустками муцина и кристаллами холестерина, фиброз протоков) [6–8].

У больных с сохраненным желчным пузырем функциональная обструкция сопровождается нарушением его опорожнения, «золотым стандартом» оценки которого является билиосцинтиграфия со стимуляцией холецистокинином (ХЦК). В нормальных условиях спустя 45 минут после введения ХЦК фракция опорожнения должна превышать 35 %. В клинической практике широко применяются билиосцинтиграфия и чрескожная ультразвуковая холецистография со стимуляцией сорбитолом или пищевыми продуктами. Однако результаты двух последних методик не сопоставлялись с «золотым стандартом».

Фракция опорожнения желчного пузыря зависит от двух показателей: величины обструкции протоков и снижения его сократимости. Уменьшение

Рисунок 1. Гипотеза «континуума» билиарных расстройств (схема отражает основные этапы патогенеза заболеваний, в основе развития которых лежит высокая литогенность желчи; дискинезия желчного пузыря может прогрессировать до стадии желчнокаменной болезни; после холецистэктомии возникает дискинезия сфинктера Одди, которая может быть еще одной причиной билиарной боли)

Figure 1. The hypothesis of the "continuum" of biliary disorders (the diagram reflects the main stages of the pathogenesis of diseases, the development of which is based on the high lithogenicity of bile; dyskinesia of the gallbladder can progress to the stage of cholelithiasis; after cholecystectomy, dyskinesia of the sphincter of Oddi occurs, which may be another cause of biliary pain)

фракции опорожнения без билиарной боли может наблюдаться при функциональной диспепсии, синдроме раздраженной кишки, беременности, целиакии, полном парентеральном питании, приеме пероральных контрацептивов, а также у пациентов с инсулинорезистентностью [9]. С другой стороны, билиарная боль возникает и у части пациентов с сохранной и даже повышенной (> 85 %) фракцией опорожнения. Морфологически при этом, как правило, обнаруживаются признаки холецистита и холестероза [10]. Помимо билиарной боли, при дискинезиях желчных путей и ЖКБ могут наблюдаться симптомы замедленной эвакуации из желудка (диспепсия), гастроэзофагеального рефлюкса (изжога), нарушения кишечной перистальтики (метеоризм, расстройство стула).

Литогенная желчь и ее влияние на развитие билиарной дисфункции

Термин «литогенная желчь» обозначает ее устойчивое перенасыщение холестерином, что является важной предпосылкой для осаждения моногидрата холестерина и образования холестериновых камней. Пониженное содержание фосфолипидов и желчных кислот, нарушенное опорожнение пузыря, гиперсекреция муцина также способствуют нуклеации и кристаллизации холестерина. Ведущий патофизиологический дефект при этом — гиперсекреция холестерина гепатоцитами [11], а промоутерами служат носительство аномальных генов *Lith*, повышенная абсорбция холестерина в кишечнике вследствие замедленной перистальтики и кишечного дисбиоза, а также «внешние» литогенные факторы: гиперкалорийное питание, избыток легкоусвояемых углеводов в рационе, метаболические расстройства (ожирение и инсулинорезистентность), влияние лекарственных препаратов (в частности, эстрогенов) (рис. 2). Важное значение имеет повышение активности белка-2, связывающего стерол-регуляторный элемент (sterol regulatory element-binding protein 2, SREBP-2) в эндоплазматическом ретикулуме. SREBP-2 регулирует транскрипцию и активность 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы — фермента, осуществляющего синтез холестерина. Активность SREBP-2 и продукция холестерина значительно возрастают под влиянием продуктов инсулин-индуцированных генов (*INSIG1 и INSIG2*), а также в условиях стресса эндоплазматического ретикулума [12]. У таких больных отмечается дислипидемия IIb и IV типа по Фредериксену (повышенное содержание триглицеридов ± липопротеинов низкой плотности)

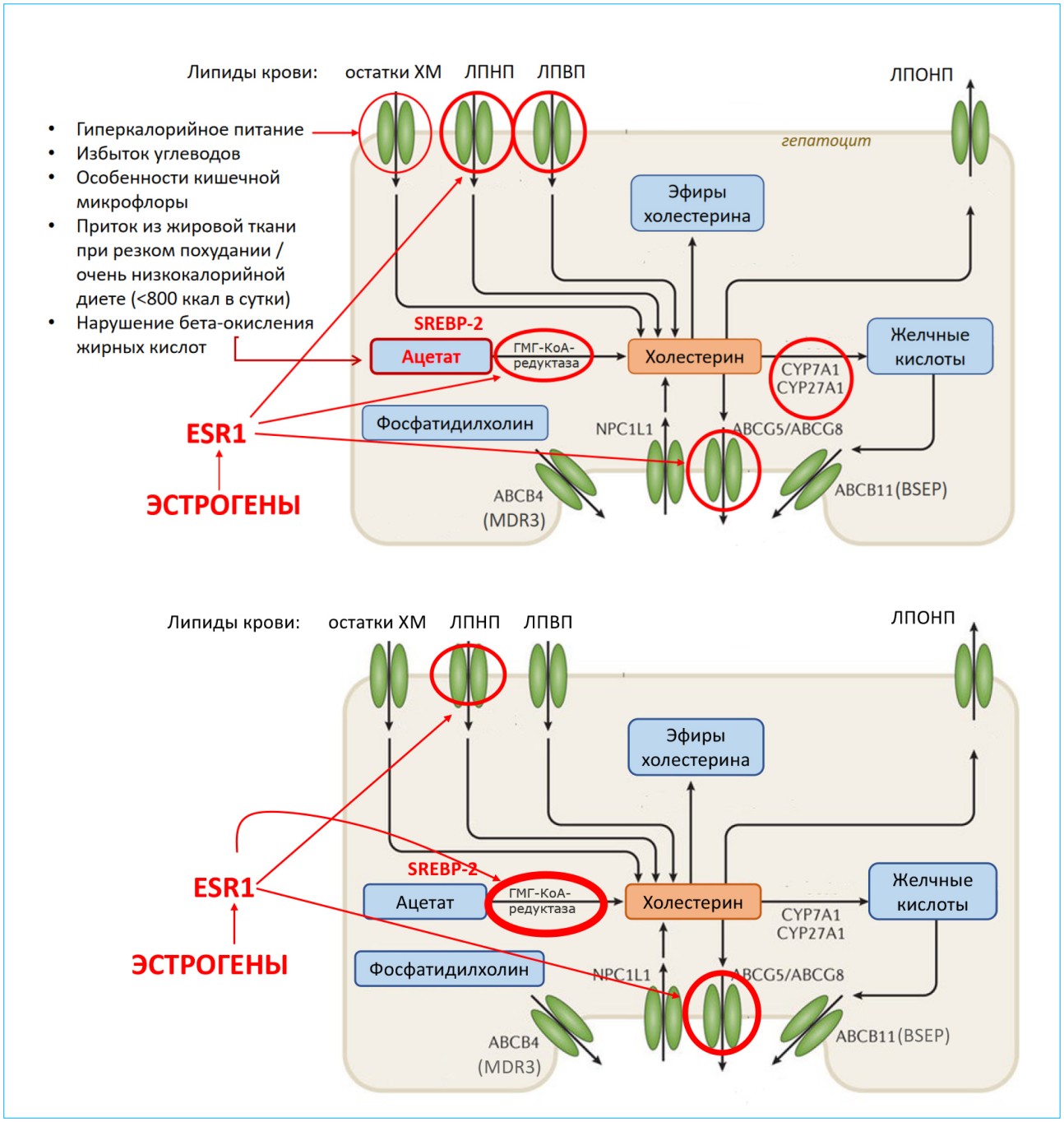


Рисунок 2. Механизм транспорта холестерина гепатоцитами в желчь с указанием факторов, способствующих его гиперсекреции: ХМ — хиломикрон; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; SREBP-2 — белок-2, связывающий стерол-регуляторный элемент; ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктаза

Figure 2. The mechanism of cholesterol transport by hepatocytes into bile, indicating the factors contributing to its hypersecretion: ХМ — chylomicron; ЛПНП — low-density lipoprotein; ЛПВП — high density lipoproteins; ЛПОНП — very low density lipoproteins; SREBP-2 — sterol regulatory element binding protein-2; ГМГ-КоА-редуктаза — HMG-CoA reductase (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase)

[13]. При дефекте генов рецепторов ЛПНП, *APOB100R* и *APOE4*, наблюдается дислипидемия IIa, IIb, III типов.

Как показывает рисунок 2, секреция холестерина в желчь в физиологических условиях определяется главным образом активностью переносчика апикальной мембраны гепатоцитов ABCG5/G8, скоростью синтеза холестерина (активностью ГМГ-КоА-редуктазы), скоростью синтеза желчных кислот из холестерина и, в меньшей

степени, скоростью поступления холестерина в гепатоцит в составе ЛПНП и ЛПВП. Экзогенные метаболические факторы могут способствовать секреции литогенной желчи, повышая накопление в гепатоцитах ацетата, являющегося субстратом, из которого синтезируется холестерин. Эстрогены взаимодействуют с эстрогеновым рецептором-1 (ESR1), что способствует повышению активности SREBP-2, ГМГ-КоА-редуктазы, синтеза холестерина и его секреции в желчь, а также переносу холестерина в гепатоцит в составе ЛПНП.

Литогенная желчь сама по себе вызывает воспаление низкой степени. У животных — носителей *Lith*-генов еще до низкой степени стадии камнеобразования развиваются гранулоцитарная инфильтрация и фиброз в стенке желчного пузыря, уменьшается плотность клеток Кахаля и гладкомышечных клеток со снижением фракции опорожнения. Именно литогенная желчь считается наиважнейшей причиной снижения сократимости желчного пузыря и нарушения расслабления билиарных сфинктеров [14, 15]. Избыточное употребление углеводов и литогенность желчи имеют следствием нарушение спонтанного возбуждения гладких миоцитов, обеспечивающего тонус желчного пузыря в интерпрандиальном периоде, а также спорадических кластерных асинхронных и синхронных сокращений в ответ на стимуляцию ХЦК [16].

Установлено, что литогенная желчь нарушает физиологический ответ на ХЦК. В желчных путях рецепторы к ХЦК расположены на пресинаптических окончаниях мотонейронов блуждающего нерва, а также на поверхности гладкомышечных клеток. Окисленные формы холестерина (оксистеролы), образующиеся спонтанно или же под воздействием микробиоты, встраиваются в клеточную мембрану, где, в отличие от холестерина, приобретают аномальную ориентацию и нарушают чувствительность рецепторов к лигандам [17]. ХЦК-рецепторы 1-го типа расположены на участках мембраны, богатых холестерином, так называемых «рафтах». В нормальных условиях взаимодействие ХЦК с таким рецептором при участии белка кавеолина имеет следствием образование кавеол, или же углублений мембраны, с погружением комплекса «ХЦК — рецептор» в цитоплазму. Избыточная концентрация холестерина в мембране нарушает этот процесс: уменьшается количество рецепторов, возвращающихся на поверхность мембраны (снижается «оборот рецептора») [18]. Также нарушается проницаемость кальциевых каналов, расположенных в зоне «рафтов» и опосредующих мышечное сокращение. Следует отметить, что функции NO-рецепторов, локализованных вне «рафтов», и δ-опиоидных рецепторов, связанных с другим кавеолярным белком — клатрином — остаются неизменными.

Нарушение моторики желчного пузыря и билиарных сфинктеров может быть вызвано также гидрофобными желчными кислотами, взаимодействующими со специфическим рецептором, сопряженным с G-белком (G-protein-coupled bile acid receptor 1, GPBAR1). Таурохенодезоксихолат и тауролитохолат стимулируют открытие АТФ-зависимых калиевых каналов клеточных мембран, вызывая их гиперполяризацию [19]. Причиной повышенного содержания потенциально токсичной литохолевой кислоты в желчи является ее избыточное образование из хенодезоксихолевой кислоты в кишечнике, а также нарушение детоксикации (сульфатирования) в печени. Значение литохолевой кислоты в патогенезе билиарных дискинезий изучено недостаточно [20].

Литогенная желчь способствует накоплению моногидрата холестерина в пристеночном слое слизи, повреждению эпителия желчевыводящих путей и развитию воспаления низкой степени в *lamina propria* с участием эозинофилов, нейтрофилов и лимфоцитов. Как следствие, гиперплазия эпителия и мышечного слоя еще больше нарушает отток желчи [14, 21]. Избыточное содержание холестерина в клеточной мембране приводит к спонтанной активации фосфолипазы А и изменению баланса эйкозаноидов, что пролонгирует субклиническое воспаление вплоть до развития холецистита. Установлено, что в гладкомышечных клетках желчного пузыря, взятых у пациентов с холестериновым холецистолитиазом, значительно ослабевает антиоксидантное действие простагландина PGE2. После удаления излишков холестерина из плазматических мембран оно восстанавливается [22]. Эйкозаноиды играют важную роль в регуляции сокращений гладкомышечных клеток. PGE2, PGF2α не только усиливают эффект ХЦК, но и самостоятельно стимулируют сокращение желчного пузыря [14, 23]. У больных с литогенной желчью продукция этих простагландинов снижается, однако возрастает выработка PGI2, являющегося антагонистом ХЦК. Эстрогены усугубляют дисбаланс эйкозаноидов [22].

Механизмы эволюции билиарной дисфункции в ЖКБ

В материалах Римского консенсуса дискинезия желчного пузыря (ДЖП) представлена как заболевание с благоприятным прогнозом. В то же время высказано предположение, что ДЖП служит фоном для развития ЖКБ [23]. И хотя масштабных исследований по данной проблеме не проводилось, сходство факторов риска, патофизиологических механизмов и симптомов делает такую возможность весьма вероятной. В экспериментах установлено, что образованию холестериновых камней предшествует ДЖП [24]. Билиарная дисфункция, как правило, проявляется в возрасте 10–17 лет у пациентов с избыточной массой тела, чаще у девочек. Образование желчных камней в этой группе наблюдается уже в возрасте 20–30 лет [23, 24].

В патогенезе ЖКБ существенное значение имеет генетическая предрасположенность. Гены, ответственные за формирование холестериновых

камней, кодируют структуру переносчиков в желчь холестерина и фосфолипидов (*ABCG8, ABCG5, ABCB4, ABCB11*), аполипопротеинов АроВ100 и АроЕ4, а также муцина. Именно носители аномальных генов в наибольшей степени склонны к образованию литогенной желчи [25]. В публикациях последних лет особое внимание уделяется мутациям гена *Lith13*, кодирующего строение ХЦК-рецептора 1-го типа. У носителей мутаций этого гена уменьшается фракция опорожнения желчного пузыря, формируются холестериновый сладж и конкременты. Дисфункция ХЦК-рецептора 1-го типа замедляет транзит по тонкой кишке, увеличивая тем самым всасывание холестерина [11]. Связующим патогенетическим звеном между ДЖП и ЖКБ служит и изменение баланса эйкозаноидов. Немаловажную роль играет пищевой стереотип (повышенная калорийность, избыточное употребление легкоусвояемых углеводов) [20].

«Постхолецистэктомический синдром» как звено «континуума» билиарных расстройств

В мире ежегодно проводятся сотни тысяч холецистэктомий. В некоторых странах они выполняются и при ДЖП. В 15–30 % случаев после удаления желчного пузыря имевшаяся ранее симптоматика (боль в животе, диспепсические расстройства) не только сохраняется, но даже усиливается или появляется впервые. С середины прошлого века данная ситуация обозначается термином «постхолецистэктомический синдром» (ПХЭС). Это собирательное понятие объединяет гетерогенные патологические состояния, а именно: осложнения и дефекты хирургического вмешательства (остаточные камни холедоха, воспаление культи желчного протока, биломы, стриктуры и прочее), нераспознанные заболевания, симптомы которых ошибочно были расценены как проявление ЖКБ (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, функциональные заболевания желудка и кишечника, дивертикулярная болезнь, хронический панкреатит). Сюда же относятся и расстройства, непосредственно вызванные холецистэктомией: 1) утрата резервуара для желчи → нарушение «физиологичности» желчеотделения → ДСО; 2) усиление дуоденогастрального рефлюкса → рефлюксная гастропатия, «щелочной» рефлюкс-эзофагит; 3) изменение циркуляции желчных кислот → диарея. Таким образом, ПСЭХ является этапным диагнозом, требующим дальнейшей полноценной конкретизации [1].

Термином «дискинезия сфинктера Одди по билиарному типу» обозначается неполное раскрытие сфинктера с нарушением желчеотделения, что сопровождается билиарной болью, преходящей гиперферментемией, расширением холедоха. Согласно Милуокской классификации 2012 г., выделяют три типа ДСО. В материалах Римского консенсуса IV (2016 г.) классификация билиарных нарушений пересмотрена (табл.).

Появление или усиление симптоматики ДСО после холецистэктомии обусловлено повышением объемной нагрузки на сфинктер Одди [1].

Современные подходы к профилактике и лечению функциональных билиарных расстройств

Меры профилактики направлены на нормализацию моторики желчевыводящих путей и уменьшение литогенности желчи. Важную роль играет ограничение потребления быстроусвояемых углеводов (глюкоза, фруктоза, сахар). Простые углеводы служат источником выработки холестерина, а также косвенно способствуют развитию избыточного бактериального роста в кишечнике с изменением соотношения первичных и вторичных желчных кислот в желчи. Диеты с высоким содержанием клетчатки и кальция способствуют уменьшению содержания гидрофобных желчных кислот в желчи. Регулярный прием пищи уменьшает застой желчи. Достаточное потребление витамина С необходимо для синтеза желчных кислот из холестерина. Гипергликемия, гиперинсулинемия и стресс (симпатическая стимуляция) способствуют угнетению реактивности гладкомышечных клеток желчных путей. Устранение этих факторов имеет существенное значение. При наличии тревожно-депрессивных состояний показано соответствующее обследование. В периоды обострений целесообразно ограничить употребление животных жиров, жареной пищи, экстрактивных нутриентов, пряностей, приправ и специй, маринадов. В течение 2 часов после еды следует избегать длительных наклонов и горизонтального положения тела.

Фармпрепаратами первого ряда у больных с ДЖП и ДСО являются спазмолитики, устраняющие «функциональную билиарную обструкцию».

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) для лечения дисфункций желчных путей, как правило, применяется в комбинации со спазмолитиками при их недостаточной эффективности. УДХК способствует снижению литогенности желчи, оказывает противовоспалительное и антиоксидантное действие на эпителий желчных путей. Прокинетики могут применяться для купирования симптомов, обусловленных нарушенной моторикой желудка и начальных отделов тонкой кишки. При четко обоснованном диагнозе и часто рецидивирующей боли, при которой можно предполагать невропатический компонент или связь с центральной сенситизацией, обосновано назначение трициклических антидепрессантов. При обоснованном диагнозе дисфункции сфинктера Одди и отсутствии эффекта консервативной терапии целесообразно рассмотреть вопрос о проведении эндоскопической папиллосфинктеротомии билиарной порции сфинктера Одди [1].

При выборе спазмолитика для лечения заболеваний билиарного тракта следует ориентироваться на механизм действия и точку приложения спазмолитического эффекта, отдавая предпочтение

Таблица. Классификация дискинезий сфинктера Одди
Table. Classification of sphincter of Oddi dyskinesias

Милуокская классификация (Римские критерии III) ***Milwaukee classification (Rome criteria III)***	**Римские критерии IV** ***Rome criteria IV***
Дисфункция сфинктера Одди I типа (билиарная боль, гиперферментемия, стойкое расширение протоков) *Sphincter of Oddi dysfunction type I (biliary pain, hyperfermentemia, persistent dilatation of the ducts)*	Папиллостеноз (органическое патологическое состояние) *Papillostenosis (organic pathological condition)*
Дисфункция сфинктера Одди II типа (билиарная боль, гиперферментемия, преходящее расширение протоков) *Sphincter of Oddi dysfunction type II (biliary pain, hyperenzymemia, transient dilatation of the ducts)*	Дисфункция сфинктера Одди по билиарному или панкреатическому типу (гиперчувствительность, спазм или компенсированный стеноз) *Dysfunction of the sphincter of Oddi of the biliary or pancreatic type (hypersensitivity, spasm or compensated stenosis)*
Дисфункция сфинктера Одди III типа (билиарная боль) *Sphincter of Oddi dysfunction type III (biliary pain)*	Функциональная билиарная боль (гиперчувствительность) *Functional biliary pain (hypersensitivity)*

препаратам с селективным действием. Для коррекции ДСО предложены блокатор кальциевых каналов нифедипин и донатор NO нитросорбид сублингвально, однако при их приеме существует риск развития выраженной артериальной гипотонии. Холиноблокатор гиосцина бутилбромид и тримебутин, воздействующий на энкефалиновые рецепторы желудочно-кишечного тракта, могут применяться как для купирования приступа билиарной боли, так и для курсового лечения. Для лечения ДСО эффективны тримебутин, а также блокатор натриевых каналов гладкомышечных клеток пищеварительного тракта мебеверина гидрохлорид, ингибитор фосфодиэстеразы-4 дротаверина гидрохлорид, блокатор кальциевых каналов пинаверия бромид, экстракт из листьев артишока полевого (препарат противопоказан при ЖКБ из-за стимуляции сократительной активности желчного пузыря) [1].

Одним из наиболее широко применяемых в России и Европе средств для купирования билиарной боли является гимекромон — миотропный спазмолитик с высокой селективностью воздействия на желчные пути. По химической структуре гимекромон представляет собой аналог умбеллиферона — вещества со спазмолитическим действием, который содержится во многих растениях, обладающих благоприятным воздействием на пищеварение (кориандр, анис, ромашка, любисток). В экспериментах установлено, что механизм спазмолитического действия гимекромона объясняется повышением содержания циклических мононуклеотидов и NO в гладких миоцитах, а также блокадой Na^+-каналов. Высокая билиарная селективность гимекромона при пероральном его приеме внутрь объясняется особенностями его фармакокинетики. Всасываясь в тонкой кишке, препарат попадает в портальный кровоток. Далее, аналогично неконъюгированному билирубину, он захватывается гепатоцитами при участии транспортера органических анионов (organic anions transporting pump, OATP) базолатеральной мембраны. В гепатоците происходит конъюгация гимекромона с глюкуроновой кислотой, после чего он выводится с желчью при участии мультиспецифического транспортера органических анионов (canalicular multispecific organic anion transporter 1, cMOAT). Таким образом, гимекромон накапливается и действует преимущественно в желчи. В системный кровоток попадает не более 3 % принятой дозы. Помимо спазмолитического, гимекромон обладает противовоспалительным и холеретическим действием, обусловленным секрецией электролитов без стимуляции синтеза желчных кислот [26, 27]. Гимекромон уменьшает застой желчи, предупреждает кристаллизацию холестерина и тем самым развитие холелитиаза. На фоне терапии гимекромоном снижалась активность лейцинаминопептидазы в порциях желчи B и C, а также уменьшалось количество кристаллов холестерина [35].

Гимекромон («Одекромон®») можно назначать «по требованию» по 200–400 мг внутрь при появлении симптомов, но преимущественно гимекромон назначают в виде курсового лечения по 200–400 мг 3 раза в день за полчаса до еды в течение 2–3 недель, повторными курсами.

Эффективность гимекромона в лечении билиарной боли подтверждена в клинических и экспериментальных исследованиях. У пациентов с дисфункцией сфинктера Одди гимекромон вызывал значительное снижение внутрипротокового давления за счет увеличения времени открытия сфинктера Одди ($p < 0{,}001$). В клинических исследованиях с манометрией повышение давления в общем желчном протоке при введении морфина удавалось купировать введением гимекромона [28]. В исследовании с участием 123 пациентов с билиарной дисфункцией, желчнокаменной болезнью и диспепсией (средний возраст — 60,3 ± 14,2 года) после рандомизации пациенты получали гимекромон 1200 мг в день или плацебо в течение 14 дней. В группе пациентов, получавших гимекромон, достигнуто

более выраженное и длительное уменьшение симптомов диспепсии и билиарной боли (уменьшение выраженности на 70,3 и 43,8 % соответственно). Лечение гимекромоном хорошо переносилось пациентами и оценено исследователями как эффективное у 88,5 % пациентов [29]. При сравнении эффективности двух разных дозировок гимекромона (600 и 1200 мг в сутки) в лечении пациентов с диагнозом «ПХЭС» после курса терапии гимекромоном в более высокой дозе клинический эффект сохранялся дольше — в течение в среднем 3 месяцев. В этой группе отмечались более выраженное уменьшение боли ($p < 0,01$), нормализация частоты и консистенции стула (χ^2; $p = 0,015$); достоверное уменьшение диаметра общего желчного протока. В группе применявших гимекромон в дозе 1200 мг в сутки более высокая доля пациентов (81,3 %) была удовлетворена результатами лечения в сравнении с группой, получавшей препарат в дозе 600 мг в сутки (55,5 %). По данным опросника RAPID, у пациентов, получавших 1200 мг гимекромона в сутки, по истечении 3 месяцев после окончания терапии сохранялось статистически достоверное уменьшение влияния боли на повседневную деятельность (χ^2; $p = 0,014$) [30].

Гимекромон рекомендован в комбинации с УДХК в схемах консервативного литолиза для лечения билиарного сладжа и при ЖКБ. В сравнительном исследовании оценивались клинические преимущества сочетанной терапии УДХК со спазмолитиком при билиарном сладже. Отмечалось более сильное уменьшение выраженности билиарной диспепсии (боль в правом подреберье, горечь во рту, тошнота) на фоне комбинированной терапии УДХК и гимекромоном по сравнению с монотерапией УДХК. По данным УЗИ в обеих группах установлено уменьшение выраженности сладжа с переходом в стадию взвеси эхо-плотных частиц в 33 % случаев. Среди остальных пациентов отмечено улучшение характеристик содержимого желчного пузыря (уменьшение количества сгустков, взвеси, слоя эхогенной желчи) в 62 % в группе сочетанной терапии и 48 % в группе монотерапии УДХК. На фоне лечения существенных изменений показателей биохимического анализа крови не зарегистрировано, что свидетельствует о безопасности проводимой терапии. Таким образом, добавление гимекромона к терапии УДХК при билиарном сладже 2-й стадии повысило эффективность литолитической терапии на 14 % [31, 32].

Гимекромон не усиливает сократительную функцию желчного пузыря, что делает его безопасным при ЖКБ [27]. У пациентов с ЖКБ и хроническим калькулезным холециститом без «желчных колик», но с болями в эпигастрии и правом подреберье применение гимекромона в дозе 600 мг в сутки способствовало купированию боли у 60 % пациентов к 7-му дню; у 30 % — к 14-му дню, у 10 % боль купировалась после увеличения дозы гимекромона до 1200 мг в сутки [33]. Таким образом, применение гимекромона в дозе 1200 мг в сутки имеет более высокий потенциал в купировании боли не только при ПХЭС, но и при хроническом калькулезном холецистите [30, 33].

Как показали результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного в 60 исследовательских центрах в 4 городах Республики Казахстан с участием 877 пациентов, гимекромон демонстрирует достаточно высокую эффективность у пациентов с различными заболеваниями билиарного тракта в условиях повседневной клинической практики. Чаще всего врачи назначали гимекромон при функциональных расстройствах билиарного тракта (65,3 %), в том числе у пациентов с хроническим бескаменным холециститом с дисфункцией билиарного тракта, реже — пациентам с неосложненной ЖКБ, билиарным сладжем и функциональным расстройством сфинктера Одди после холецистэктомии (как вариант ПХЭС), выбирая дозу 1200 мг в сутки.

Применение гимекромона, обладающего селективным спазмолитическим действием на желчные пути в сочетании с умеренным холеретическим действием, обеспечивает бóльшую удовлетворенность лечением при назначении дозы 1200 мг в сутки, особенно при более выраженном влиянии боли на повседневную активность. Результаты этого исследования также показали возможность назначения гимекромона повторными курсами и в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой.

Заключение

Учитывая общность патофизиологических механизмов, лежащих в основе билиарных дисфункций и ЖКБ, не вызывает сомнений актуальность дальнейшего изучения закономерностей развития и взаимосвязи этих заболеваний. Изучение этой проблемы будет способствовать разработке эффективных профилактических подходов, в том числе в области нутрицевтики. Понимание механизмов нарушений моторики и развития субклинического воспаления на стадии дисфункции желчного пузыря открывает возможность разработки более оптимальных способов лечения билиарной боли, предотвращения прогрессирования с развитием ЖКБ и, соответственно, снижения частоты проведения холецистэктомии. Гимекромон за счет селективности спазмолитического действия, наличия умеренного холеретического действия и способности предупреждать кристаллизацию холестерина в желчи может быть препаратом выбора для лечения функциональных заболеваний желчевыводящих путей.

В ноябре 2023 г. компания «Сотекс» вывела на рынок новый лекарственный препарат с действующим веществом — «Одекромон®». «Одекромон®» — полная альтернатива западному аналогу, который в настоящее время непросто найти в аптеках. Он имеет идентичный состав, включая субстанцию, а также аналогичные фасовки — по 20, 50 и 100 таблеток, привычные пациентам.

Литература / References

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al.* Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
2. *Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Васнев О.С., Ташенова Л.К., Сахипов М.М., Берестимов Г.Т. и др.* Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома (по материалам экспертного совета, состоявшегося 4 мая 2019 г. в городе Алматы, Казахстан). *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):205–19. [*Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Vasnev O.S., Tashenova L.K., Sakhipov M.M., Berestimov G.T., et al.* A modern conception of postcholecystectomy syndrome (based on materials from the expert council held on May 4, 2019, in Almaty, Kazakhstan). *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):205–19. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.036
3. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S.* Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016:150(6):1420–9. E2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
4. *Буеверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Седова А.В., Ивашкин В.Т.* Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):7–14. [*Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Ivashkin V.T.* Pathogenesis of functional biliary pain and pharmacology of trimebutin. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14
5. *Velanovich V.* Biliary dyskinesia and biliary crystals: A prospective study. *Am Surg*. 1997;63(1):69–74.
6. *Yap L., Wycherley A.G., Morphett A.D., Toouli J.* Acalculous biliary pain: Cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy. *Gastroenterology*. 1991;101(3):786–93. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90540-2
7. *Dave R.V., Pathak S., Cockbain A.J., Lodge J.P., Smith A.M., Chowdhury F.U., et al.* Management of gallbladder dyskinesia: Patient outcomes following positive 99mtechnetium (Tc)-labelled hepatic iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy with cholecystokinin (CCK) provocation and laparoscopic cholecystectomy. *Clin Radiol*. 2015;70(4):400–7. DOI: 10.1016/j.crad.2014.12.006
8. *Reshetnyak V.I.* Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J Hepatol*. 2012;4(2):18–34. DOI: 10.4254/wjh.v4.i2.18
9. *Sviridov D., Mukhamedova N., Miller Y.I.* Lipid rafts as a therapeutic target. *J Lipid Res*. 2020;61(5):687–95. DOI: 10.1194/jlr.TR120000658
10. *Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q.* An update on the lithogenic mechanisms of cholecystokinin a receptor (CCKAR), an important gallstone gene for *Lith13*. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1438. DOI: 10.3390/genes11121438
11. *Portincasa P., Di Ciaula A., Bonfrate L., Stella A., Garruti G., Lamont J.T.* Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: Expecting more from critical care manifestations. *Intern Emerg Med*. 2023;18(7):1897–918. DOI: 10.1007/s11739-023-03355-z
12. *Li N., Li X., Ding Y., Liu X., Diggle K., Kisseleva T., et al.* SREBP regulation of lipid metabolism in liver disease, and therapeutic strategies. *Biomedicines*. 2023;11(12):3280. DOI: 10.3390/biomedicines11123280
13. *Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н.* Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019;5:74–81. [*Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N.* Secondary hyperlipidemias: Etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;5:74–81. (In Russ.)].
14. *van Erpecum K.J., Wang D.Q., Moschetta A., Ferri D., Svelto M., Portincasa P., et al.* Gallbladder histopathology during murine gallstone formation: relation to motility and concentrating function. *J Lipid Res*. 2006;47(1):32–41. DOI: 10.1194/jlr.M500180-JLR200
15. *Zhu G.Y., Jia D.D., Yang Y., Miao Y., Wang C., Wang C.M.* The effect of Shaoyao Gancao decoction on sphincter of Oddi dysfunction in hypercholesterolemic rabbits via protecting the enteric nervous system – interstitial cells of Cajal – smooth muscle cells network. *J Inflamm Res*. 2021;14:4615–28. DOI: 10.2147/JIR.S326416
16. *Lavoie B., Nausch B., Zane E.A., Leonard M.R., Balemba O.B., Bartoo A.C., et al.* Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(7):e313–24. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01935.x
17. *Dias I.H., Borah K., Amin B., Griffiths H.R., Sassi K., Lizard G., et al.* Localisation of oxysterols at the sub-cellular level and in biological fluids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;193:105426. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105426
18. *Cong P., Pricolo V., Biancani P., Behar J.* Effects of cholesterol on CCK-1 receptors and caveolin-3 proteins recycling in human gallbladder muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(3):G742–50. DOI: 10.1152/ajpgi.00064.2010
19. *Lavoie B., Balemba O.B., Godfrey C., Watson C.A., Vassileva G., Corvera C.U., et al.* Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPBAR1 receptors and activation of KATP channels. *J Physiol*. 2010;588(Pt 17):3295–305. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.192146
20. *Sheng W., Ji G., Zhang L.* The effect of lithocholic acid on the gut-liver axis. *Front Pharmacol*. 2022;13:910493. DOI: 10.3389/fphar.2022.910493
21. *Ding F., Hu Q., Wang Y., Jiang M., Cui Z., Guo R., et al.* Smooth muscle cells, interstitial cells and neurons in the gallbladder (GB): Functional syncytium of electrical rhythmicity and GB motility (Review). *Int J Mol Med*. 2023;51(4):33. DOI: 10.3892/ijmm.2023.5236
22. *Xiao Z.L., Amaral J., Biancani P., Behar J.* Impaired cytoprotective function of muscle in human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(3):G525–32. DOI: 10.1152/ajpgi.00261.2004
23. *Simon D.A., Friesen C.A., Schurman J.V., Colombo J.M.* Biliary dyskinesia in children and adolescents: A mini review. *Front Pediatr*. 2020;8:122. DOI: 10.3389/fped.2020.00122
24. *Di Paola F.W., Heubi J.E., Bezerra J.A., Mack C.L., Shneider B.L.* Diseases of the gallbladder in infancy, childhood, and adolescence. In: Suchy F.J., Sokol R.J., Balistreri W.F. (eds.) Liver disease in children. *Cambridge University Press*; 2021:255–72.
25. *Costa C.J., Nguyen M.T.T., Vaziri H., Wu G.Y.* Genetics of gallstone disease and their clinical significance: A narrative review. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12(3):316–26. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00563
26. *Takeda S., Aburada M.* The choleretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodyn*. 1980;4(9):724–34. DOI: 10.1248/bpb1978.4.724
27. *Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W.* Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med*

Wochenschr. 2005;130(34–35):1938–43. (In German). DOI: 10.1055/s-2005-872606
28. *Draese K., Hirche H.* Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts. *Fortschr Med*. 1980;98(39):1529–33. (In German)
29. *Abate A.L., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., et al.* Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: A multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27(5–6):223–31.
30. *Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я., Куколева Е.О., Лашко М.Л., Чеботарева М.В.* и др. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(39):34–8. [*Bordin D.S., Dubtsova E.A., Selezneva E. Ya., Kukoleva E.O., Lashko M.L., Chebotareva M.V., et al.* Efficacy and safety of hymecromone various doses in patients who have undergone cholecystectomy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(39):34–8. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38
31. *Селезнева Э.Я., Мечетина Т.А., Орлова Ю.Н., Коричева Е.С., Войнован И.Н., Безаева И.В. и др.* Сравнительное исследование эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекромоном у больных с билиарным сладжем 2 стадии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;10(134):94–8. [*Selezneva E.Ya., Mechetina T.A., Orlova Yu.N., Koricheva E.S., Voinovan I.N., Bezaeva I.V., et al.* A comparative study of the effectiveness of UDCA monotherapy and the combination of UDCA with hymecromone in patients with stage 2 biliary sludge. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;10(134):94–8. (In Russ.)].
32. *Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т.* Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):37–44. [*Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.T.* Efficacy of hymecromone in post-cholecystectomy patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44
33. *Минушкин О.Н.* Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013(1):11–4. [*Minushkin O.N.* Biliary dysfunction, choice of antispasmodic. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2013(1):11–4. (In Russ.)].
34. *Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалиева А.К., Аюпова В.С. и др.* Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):34–50. [*Nersesov A.V., Kaybullaeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., et al.* Hymecromone administration in real clinical practice: Results of the prospective multicentre observational study in the Republic of Kazakhstan. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):34–50. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50
35. *Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К.* Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(5):66–74. [*Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K.* Hymecromone in the treatment of biliary diseases: Options and prospects. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(5):66–74. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-5-66-74

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Попова Ирина Романовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: popova_i_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9984-0477

Нечаев Владимир Михайлович — 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: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0881-9064

Information about the authors

Yulia O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Irina R. Popova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: popova_i_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-9984-0477

Vladimir M. Nechaev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0003-0881-9064

Поступила: 11.05.2024 Принята: 08.07.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 11.05.2024 Accepted: 08.07.2024 Published: 30.08.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103
UDC 616.361-008.6-07+616.366-003.7

CC BY NC ND

Functional Disorders of the Biliary Tract and Cholelithiasis: Analysis of a Possible Relationship

Yulia O. Shulpekova*, Irina R. Popova, Vladimir M. Nechaev

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

Aim: Diagnostic criteria for functional disorders of the biliary tract are presented in the materials of the Rome IV consensus, as well as expert councils of Russian and foreign specialists. Episodes of functional biliary pain are caused by a violation of bile outflow through the cystic duct and sphincter of Oddi. It has been suggested that there is a "biliary continuum" in which in some patients' biliary dysfunction is transformed into cholelithiasis.
Key points. Lithogenic bile is considered as the pathophysiological basis for the development of biliary dyskinesia and cholelithiasis. Lithogenic bile provokes inflammation of low grades in the mucous membrane of the biliary tract, decreased contractility of the gallbladder and impaired relaxation of the biliary sphincters, impaired physiological response to cholecystokinin. Changes in motility of the biliary tract may be associated with the influence of hydrophobic bile salts and impaired eicosanoid metabolism. Hyperplasia of the epithelium and muscle layer, hypersecretion of mucin and cholesterol precipitation further impair the outflow of bile. Experimental data and some clinical observations indicate the possibility of transformation of biliary dysfunction into cholelithiasis. Dysfunction of the sphincter of Oddi is one of the possible consequences of cholecystectomy and, in fact, acts as a variant of postcholecystectomy syndrome. The basis for the treatment of biliary dysfunctions are antispasmodics of different classes, which can be combined with ursodeoxycholic acid. The biliary tract-selective antispasmodic hymecromone has shown high effectiveness in relieving biliary pain, which also has a moderate choleretic effect and the ability to prevent the crystallization of cholesterol in bile and can be used both for functional diseases and for cholelithiasis. The domestic drug hymecromone "Odecromone" entered the pharmaceutical market.
Keywords: functional diseases of the biliary tract, lithogenic bile, dysfunction of the sphincter of Oddi, hymecromone
Conflict of interest: the publication was prepared with the support of CJSC PharmFirma Sotex.

For citation: Shulpekova Yu.O., Popova I.R., Nechaev V.M. Functional Disorders of the Biliary Tract and Cholelithiasis: Analysis of a Possible Relationship. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):94–103. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103

Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи

Ю.О. Шульпекова*, И.Р. Попова, В.М. Нечаев
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: Диагностические критерии функциональных заболеваний желчевыводящих путей представлены в материалах Римского консенсуса IV, а также экспертных советов российских и зарубежных специалистов. Приступы функциональной билиарной боли обусловлены нарушением оттока желчи через пузырный проток и сфинктер Одди. Выдвинуто предположение о наличии «билиарного континуума», в котором у части пациентов билиарная дисфункция трансформируется в желчнокаменную болезнь (ЖКБ).
Основные положения. В качестве патофизиологической основы развития билиарной дискинезии и ЖКБ рассматривается литогенная желчь. Она провоцирует воспаление низкой степени в слизистой оболочке желчных путей, снижение сократимости желчного пузыря и нарушение расслабления билиарных сфинктеров, нарушение физиологического ответа на холецистокинин. Изменение моторики желчных путей может быть связано с влиянием гидрофобных солей желчных кислот и нарушением обмена эйкозаноидов. Гиперплазия эпителия и мышечного слоя, гиперсекреция муцина и осаждение холестерина еще больше нарушают отток желчи. Данные экспериментов и некоторые клинические наблюдения указывают на возможность трансформации билиарной дисфункции в ЖКБ. Дисфункция сфинктера Одди представляет собой одно из возможных последствий холецистэктомии и, по сути, выступает как вариант «постхолецистэктомического синдрома». Основу лечения билиарных дисфункций представляют спазмолитики разных классов, которые можно комбинировать с урсодезоксихолевой кислотой. Высокую эффективность в купировании билиарной боли показал

селективный для желчных путей спазмолитик гимекромон, который также обладает умеренным холеретическим действием и способностью предупреждать кристаллизацию холестерина в желчи и может применяться как при функциональных заболеваниях, так и при ЖКБ. Отечественный препарат гимекромона «Одекромон®» вышел на фармацевтический рынок.

Заключение. Не вызывает сомнений актуальность дальнейшего изучения закономерностей развития билиарных дисфункций и ЖКБ. Изучение этой проблемы будет способствовать разработке эффективных профилактических подходов, в том числе в области нутрицевтики.

Ключевые слова: функциональные заболевания желчевыводящих путей, литогенная желчь, дисфункция сфинктера Одди, гимекромон

Конфликт интересов: публикация подготовлена при поддержке ЗАО «ФармФирма «Сотекс».

Для цитирования: Шульпекова Ю.О., Попова И.Р., Нечаев В.М. Функциональные заболевания желчевыводящих путей и желчнокаменная болезнь: анализ возможной взаимосвязи. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):94–103. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-94-103

Introduction

Dyskinesia of the gallbladder (GD) and of the sphincter of Oddi (DSO) are functional diseases. Their diagnostic criteria, presented in the materials of the Rome IV Consensus, as well as expert councils of Russian and foreign specialists, are based on the exclusion of organic lesions (severe biliary sludge, cholelithiasis, cholangitis, stenosis and tumors) and assessment of gallbladder emptying. With dysfunction of the sphincter of Oddi of the biliary type, ultrasound and biochemical markers of transient obstruction of the biliary tract can be determined, so the diagnosis of this disease requires a particularly responsible approach, using high-resolution imaging methods (magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound) [1–3].

The main clinical manifestation of GD and DSO is biliary pain, the characteristics of which are formulated on the basis of a large amount of data, which in most cases makes it easy to differentiate it from other abdominal pain. Key signs of biliary pain: 1) intensity exceeding 5 points on a visual analogue scale; 2) localization in the epigastric region and right hypochondrium; 3) occurrence regardless of body position and defecation; 4) ineffectiveness of antacids and antisecretory drugs; 5) lack of direct connection with food intake; 6) frequent occurrence at night; 7) the appearance of concomitant nausea and vomiting that does not relieve pain; 8) irradiation to the right shoulder and right arm. Biliary pain sharply decreases patients' quality of life, forcing them to see a doctor. With GD and DSO, classic biliary colic does not develop. The pathophysiology of functional biliary pain has not been sufficiently studied due to the impossibility of creating experimental models in animals and conducting the full range of necessary studies in humans. The origin of pain is due to impaired motility with transient biliary hypertension against the background of visceral hypersensitivity (disturbance along the "gastrointestinal tract — brain" axis) [3, 4].

Analysis of the tissues of the removed gallbladder and cystic bile in patients with functional biliary pain even back in the 1990s suggested that the high lithogenicity of bile initially disrupts the motility of the biliary tract and causes their subclinical inflammation through the following mechanism: hypersecretion of mucin + nucleation of cholesterol with the capture of its crystals by cells of the mucous membrane → microtraumatization + inflammation and narrowing of the ducts. Subsequently, bile microliths are formed. Thus, it has been suggested that there is a sequence of events in which biliary dysfunction in some patients is transformed into cholelithiasis. Pain can occur at any point along this continuum (Fig. 1) [5]. Attacks of functional biliary pain are caused by a disturbance of bile outflow through the Lütkens sphincter and the cystic duct or the sphincter of Oddi, which are the narrowest sections of the biliary system with a folded structure of the mucosa, predisposing to the retention of cholesterol crystals. Obstruction is caused by insufficient relaxation of these sphincters. However, a mechanical component cannot be excluded (obstruction by mucin clots and cholesterol crystals, ductal fibrosis) [6–8].

In patients with a preserved gallbladder, functional obstruction is accompanied by its impaired emptying, the "gold standard" for evaluation of which is bilioscintigraphy with cholecystokinin (CCK) stimulation. Under normal conditions, 45 minutes after the administration of CCK, the emptying fraction should exceed 35 %. In clinical practice, bilioscintigraphy and transcutaneous ultrasound cholecystography with stimulation with sorbitol or food are widely used. However, the results of the last two methods were not compared with the "gold standard".

The fraction of gallbladder emptying depends on two indicators — the magnitude of duct obstruction and a decrease in its contractility. A decrease in voiding fraction without biliary pain can be observed in functional dyspepsia, irritable bowel syndrome, pregnancy, celiac disease, total parenteral nutrition, oral contraceptives, and in patients with insulin resistance [9]. On the other hand, biliary pain also occurs in some patients with preserved

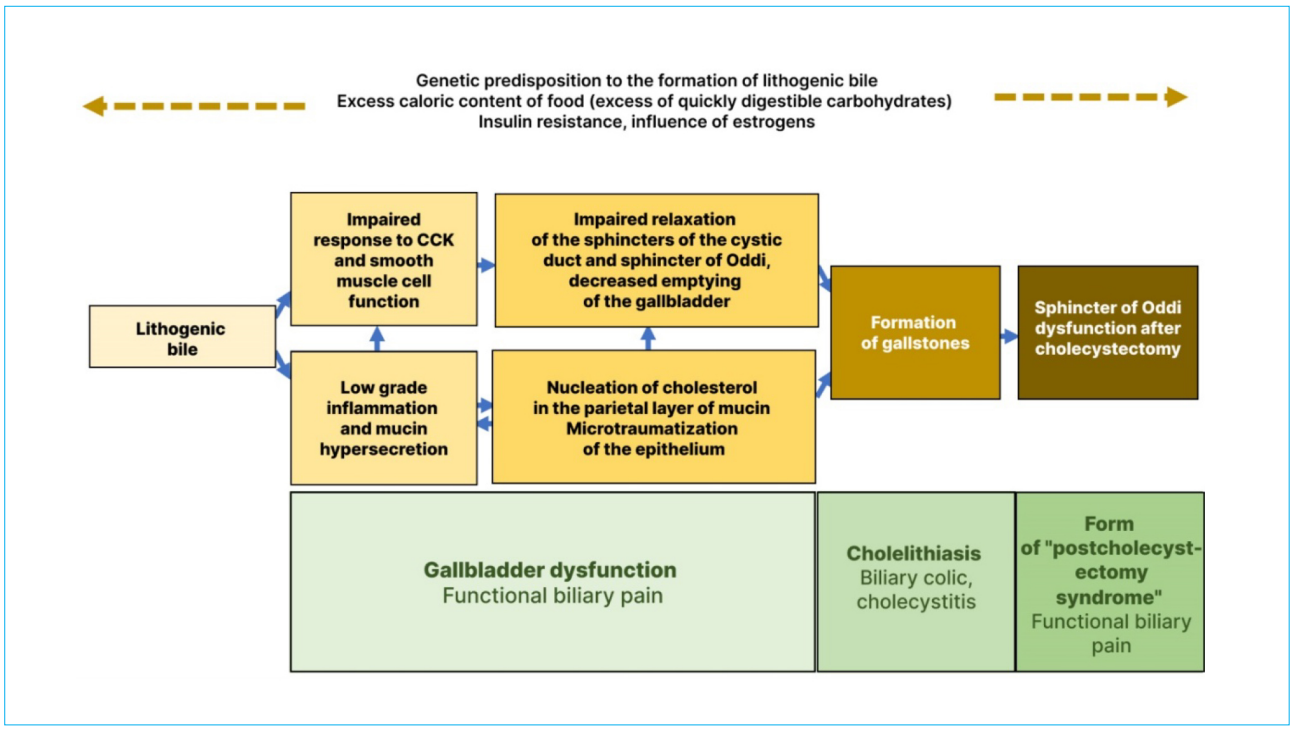


Figure 1. The hypothesis of the "continuum" of biliary disorders (the diagram reflects the main stages of the pathogenesis of diseases, the development of which is based on the high lithogenicity of bile; dyskinesia of the gallbladder can progress to the stage of cholelithiasis; after cholecystectomy, dyskinesia of the sphincter of Oddi occurs, which may be another cause of biliary pain)

Рисунок 1. Гипотеза «континуума» билиарных расстройств (схема отражает основные этапы патогенеза заболеваний, в основе развития которых лежит высокая литогенность желчи; дискинезия желчного пузыря может прогрессировать до стадии желчнокаменной болезни; после холецистэктомии возникает дискинезия сфинктера Одди, которая может быть еще одной причиной билиарной боли)

and even increased (> 85 %) emptying fraction. Morphologically, as a rule, signs of cholecystitis and cholesterosis are detected [10]. In addition to biliary pain, with biliary dyskinesia and cholelithiasis, symptoms of delayed gastric emptying (dyspepsia), gastroesophageal reflux (heartburn), and impaired intestinal motility (flatulence, stool disorder) may be observed.

Lithogenic bile and its effect on the development of biliary dysfunction

The term "lithogenic bile" refers to its persistent oversaturation with cholesterol, which is an important prerequisite for the precipitation of cholesterol monohydrate and the formation of cholesterol stones. Reduced levels of phospholipids and bile acids, impaired bladder emptying, and hypersecretion of mucin also contribute to the nucleation and crystallization of cholesterol. The leading pathophysiological defect in this case is hypersecretion of cholesterol by hepatocytes [11], and the promoters are the carriage of abnormal *Lith* genes, increased absorption of cholesterol in the intestine due to slow peristalsis and intestinal dysbiosis, as well as "external" lithogenic factors — hypercaloric nutrition, excess of easily digestible carbohydrates in the diet, metabolic disorders (obesity and insulin resistance), the influence of drugs (in particular estrogens) (Fig. 2). An increase in the activity of sterol regulatory element-binding protein 2 (SREBP-2) in the endoplasmic reticulum is important. SREBP-2 regulates the transcription and activity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase, an enzyme that synthesizes cholesterol. SREBP-2 activity and cholesterol production increase significantly under the influence of insulin-induced gene products (*INSIG1* and *INSIG2*), as well as under conditions of endoplasmic reticulum stress [12]. Such patients have Frederiksen type IIb and IV dyslipidemia (increased triglycerides ± low-density lipoproteins) [13]. With a defect in the LDL receptor genes, *APOB100R* and *APOE4*, dyslipidemia of types IIa, IIb, and III is observed.

As Figure 2 shows, the secretion of cholesterol into bile under physiological conditions is determined mainly by the activity of the hepatocyte apical membrane transporter ABCG5/G8, the rate of cholesterol synthesis (HMG-CoA reductase activity), the rate of synthesis of bile acids from cholesterol and, to a lesser extent, the rate of cholesterol

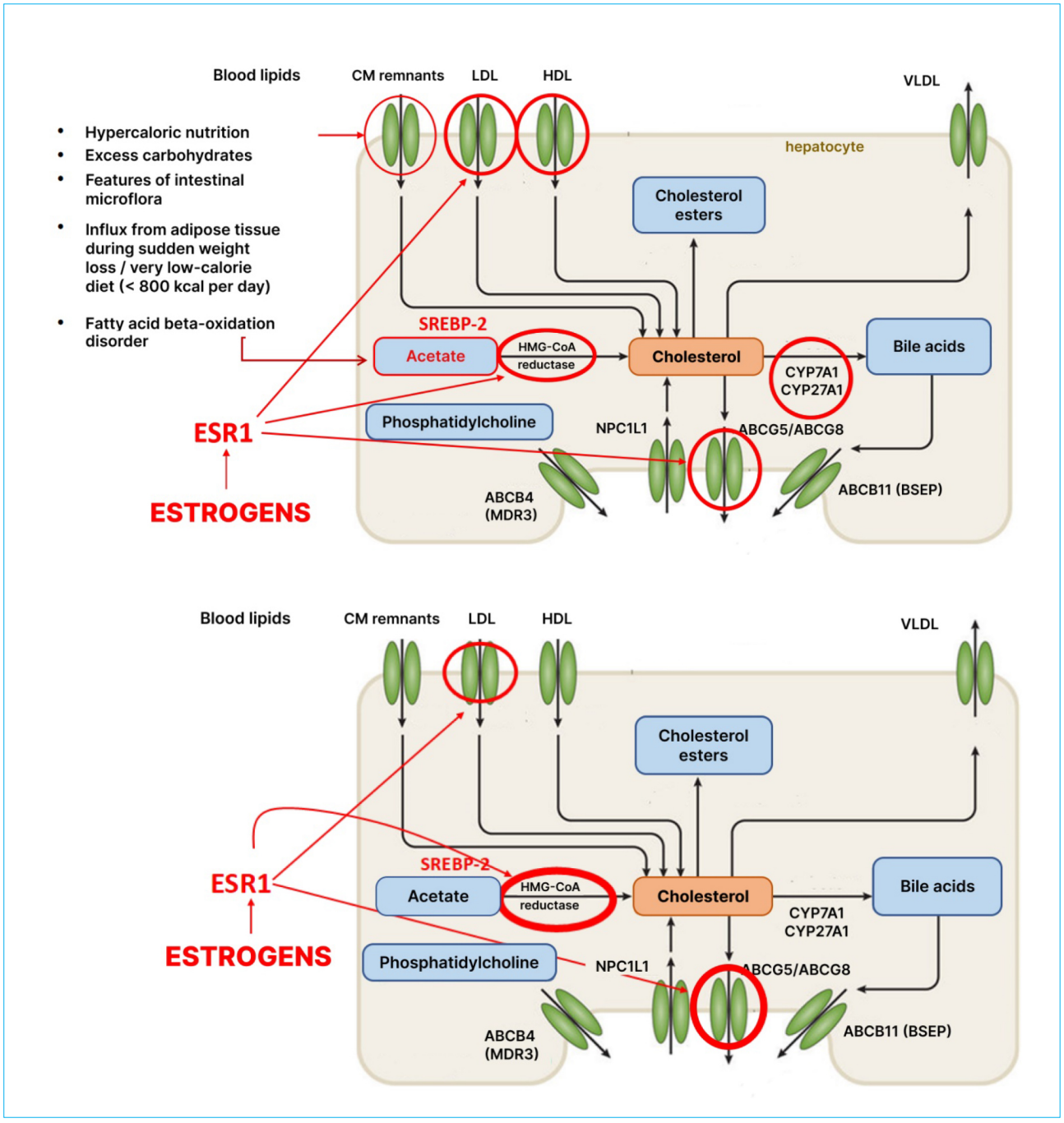


Figure 2. The mechanism of cholesterol transport by hepatocytes into bile, indicating the factors contributing to its hypersecretion: CM — chylomicron; LDL — low-density lipoprotein; HDL — high density lipoproteins; VLDL — very low density lipoproteins; SREBP-2 — sterol regulatory element binding protein-2; HMG-CoA reductase — 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase

Рисунок 2. Механизм транспорта холестерина гепатоцитами в желчь с указанием факторов, способствующих его гиперсекреции: СМ — хиломикрон; LDL — липопротеиды низкой плотности; HDL — липопротеиды высокой плотности; ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности; SREBP-2 — белок-2, связывающий стерол-регуляторный элемент; HMG-CoA-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктаза

entry into the hepatocyte as part of LDL and HDL. Exogenous metabolic factors can promote the secretion of lithogenic bile, increasing the accumulation of acetate in hepatocytes, which is the substrate from which cholesterol is synthesized. Estrogens interact with estrogen receptor-1 (ESR1), which increases the activity of SREBP-2, HMG-CoA reductase, cholesterol synthesis and secretion into bile, as well as the transfer of cholesterol into the hepatocyte as part of LDL.

Lithogenic bile itself causes low grade inflammation. In animals carrying *Lith* genes, even before the stage of stone formation, granulocytic infiltration and fibrosis develop in the gallbladder wall, the density of Cajal cells and smooth muscle cells decreases with a decrease in the emptying fraction. It is lithogenic bile that is considered the most important cause of decreased contractility of the gallbladder and impaired relaxation of the biliary sphincters [14, 15]. Excessive consumption of carbohydrates and lithogenicity of bile result in a violation of spontaneous excitation of smooth myocytes, which ensures the tone of the gallbladder in the interprandial period, as well as sporadic cluster asynchronous and synchronous contractions in response to stimulation of CCK [16].

It has been established that lithogenic bile disrupts the physiological response to CCK. In the biliary tract, receptors for CCK are located on the presynaptic endings of vagus nerve motor neurons, as well as on the surface of smooth muscle cells. Oxidized forms of cholesterol (oxysterols), formed spontaneously or under the influence of microbiota, are embedded in the cell membrane, where, unlike cholesterol, they acquire an abnormal orientation and disrupt the sensitivity of receptors to ligands [17]. Type 1 CCK receptors are located in areas of the membrane rich in cholesterol, the so-called "rafts". Under normal conditions, the interaction of CCK with such a receptor with the participation of the caveolin protein results in the formation of caveolae, or membrane depressions with the immersion of the CCK-receptor complex in the cytoplasm. An excessive concentration of cholesterol in the membrane disrupts this process: the number of receptors returning to the membrane surface decreases (receptor turnover decreases) [18]. The permeability of calcium channels located in the "rafts" zone and mediating muscle contraction is also impaired. It should be noted that the functions of NO receptors localized outside the "rafts" and opioid receptors associated with another caveolar protein, clathrin, remain unchanged.

Impaired motility of the gallbladder and biliary sphincters can also be caused by hydrophobic bile acids interacting with a specific G-protein-coupled bile acid receptor 1 (GPBAR1). Taurochenodeoxycholate and taurolithocholate stimulate the opening of ATP-dependent potassium channels in cell membranes, causing their hyperpolarization [19]. The reason for the increased content of potentially toxic lithocholic acid in bile is its excessive formation from chenodeoxycholic acid in the intestine, as well as impaired detoxification (sulfation) in the liver. The importance of lithocholic acid in the pathogenesis of biliary dyskinesias has not been sufficiently studied [20].

Lithogenic bile promotes the accumulation of cholesterol monohydrate in the parietal layer of mucus, damage to the epithelium of the biliary tract and the development of low-grade inflammation in the lamina propria with the participation of eosinophils, neutrophils and lymphocytes. Consequently, hyperplasia of the epithelium and muscle layer further impairs the outflow of bile [14, 21]. Excessive cholesterol content in the cell membrane leads to spontaneous activation of phospholipase A and changes in the balance of eicosanoids, which prolongs subclinical inflammation up to the development of cholecystitis. It was found that in smooth muscle cells of the gallbladder taken from patients with cholesterol cholecystolithiasis, the antioxidant effect of prostaglandin PGE2 is significantly weakened. After removal of excess cholesterol from plasma membranes, it is restored [22]. Eicosanoids play an important role in regulating contraction of smooth muscle cells. PGE2, PGF2 not only enhance the effect of CCK, but also independently stimulate contraction of the gallbladder [14, 23]. In patients with lithogenic bile, the production of these prostaglandins decreases, but the production of PGI2, which is an antagonist of CCK, increases. Estrogens exacerbate eicosanoid imbalances [22].

Mechanisms of evolution of biliary dysfunction in cholelithiasis

In the materials of the Rome IV Consensus, gallbladder dyskinesia (GD) is presented as a disease with a favorable prognosis. At the same time, it has been suggested that GD serves as a background for the development of cholelithiasis [23]. And although large-scale studies have not been conducted on this problem, the similarity of risk factors, pathophysiological mechanisms and symptoms makes this possibility very likely. Experiments have shown that the formation of cholesterol stones is preceded by GD [24]. Biliary dysfunction usually manifests itself between the ages of 10 and 17 years in overweight patients, more often in girls. The formation of gallstones in this group is observed already at the age of 20–30 years [23, 24].

In the pathogenesis of cholelithiasis, genetic predisposition plays a significant role. The genes responsible for the formation of cholesterol stones encode the structure of carriers of cholesterol and phospholipids into bile (*ABCG8, ABCG5, ABCB4, ABCB11*), apolipoproteins ApoB100 and ApoE4, as well as mucin. It is the carriers of abnormal genes that are most prone to the formation of lithogenic bile [25]. In recent publications, special attention has been paid to mutations of the *Lith13* gene, which encodes the structure of the CCK receptor type 1. In carriers of mutations of this gene, the emptying fraction of the gallbladder decreases, and cholesterol sludge and stones form. Dysfunction of

the CCK type 1 receptor slows down transit through the small intestine, thereby increasing cholesterol absorption [11]. A change in the balance of eicosanoids also serves as a pathogenetic link between GD and cholelithiasis. An important role is played by dietary stereotypes (increased calorie content, excessive consumption of easily digestible carbohydrates) [20].

"Postcholecystectomy syndrome" as a link in the "continuum" of biliary disorders

Hundreds of thousands of cholecystectomies are performed annually around the world. In some countries, they are also performed for gallbladder dyskinesia. In 15–30 % of cases, after removal of the gallbladder, previously existing symptoms (abdominal pain, dyspeptic disorders) not only persist, but even intensify or appear for the first time. Since the middle of the last century, this situation has been referred to as "postcholecystectomy syndrome" (PCS). This collective concept unites heterogeneous pathological conditions, namely: complications and defects of surgical intervention (residual common bile duct stones, inflammation of the bile duct stump, bilomas, strictures, etc.), unrecognized diseases, the symptoms of which were mistakenly regarded as a manifestation of cholelithiasis (gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer disease, functional diseases of the stomach and intestines, diverticular disease, chronic pancreatitis). This also includes disorders directly caused by cholecystectomy: 1) loss of a bile reservoir → disruption of the "physiology" of bile secretion → DSO; 2) increased duodenogastric reflux → reflux gastropathy, "alkaline" reflux esophagitis; 3) change in the circulation of bile acids → diarrhea. Thus, PCS is a stage diagnosis that requires further full specification [1].

The term "dyskinesia of the sphincter of Oddi of the biliary type" refers to incomplete opening of the sphincter with impaired bile secretion, which is accompanied by biliary pain, transient hyperfermentemia, and dilation of the common bile duct. According to the 2012 Milwaukee Classification, there are three types of DSO. In the materials of the Rome IV Consensus (2016), the classification of biliary disorders has been revised (Table).

The appearance or intensification of symptoms of DSO after cholecystectomy is due to an increase in the volume load on the sphincter of Oddi [1].

Modern approaches to the prevention and treatment of functional biliary disorders

Preventive measures are aimed at normalizing the motility of the biliary tract and reducing the lithogenicity of bile. An important role is played by limiting the consumption of quickly digestible carbohydrates (glucose, fructose, sugar). Simple carbohydrates serve as a source of cholesterol production, and also indirectly contribute to the development of bacterial overgrowth in the intestines with a change in the ratio of primary and secondary bile acids in bile. Diets high in fiber and calcium help reduce the content of hydrophobic bile acids in bile. Regular meals reduce bile stagnation. Adequate intake of vitamin C is necessary for the synthesis of bile acids from cholesterol. Hyperglycemia, hyperinsulinemia and stress (sympathetic stimulation) contribute to inhibition of the reactivity of smooth muscle cells of the biliary tract. Addressing these factors is essential. In the presence of anxiety and depression, appropriate examination is indicated. During periods of exacerbation, it is advisable to limit the consumption of animal fats, fried foods, extractive nutrients, herbs, seasonings and spices, marinades. For two hours after eating, prolonged bending and horizontal body positions should be avoided.

The first-line pharmaceuticals for patients with GD and DSO are antispasmodics that eliminate "functional biliary obstruction".

Ursodeoxycholic acid (UDCA) for the treatment of biliary tract dysfunctions is usually used in combination with antispasmodics, when they are insufficiently effective. UDCA helps reduce the lithogenicity of bile and has an anti-inflammatory and antioxidant effect on the epithelium of the biliary tract. Prokinetics can be used to relieve symptoms caused by impaired motility of the stomach and initial parts of the small intestine. With a clearly substantiated diagnosis and often recurrent pain, in which a neuropathic component or connection with central sensitization can be assumed, the prescription of tricyclic antidepressants is justified. If there is a substantiated diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction and there is no effect of conservative therapy, it is advisable to consider endoscopic papillosphincterotomy of the biliary portion of the sphincter of Oddi [1].

When choosing an antispasmodic for the treatment of diseases of the biliary tract, one should focus on the mechanism of action and the point of application of the antispasmodic effect, giving preference to drugs with a selective effect. To correct DSO, the calcium channel blocker nifedipine and the NO donor nitrosorbide sublingually have been proposed; however, when taking them, there is a risk of developing severe arterial hypotension. The anticholinergic blocker hyoscine butylbromide and trimebutine, which act on enkephalin receptors of the gastrointestinal tract, can be used both to relieve an attack of biliary pain and for a course of treatment. For the treatment of DSO, trimebutine is effective, as well as the sodium channel blocker of smooth muscle cells of the digestive tract mebeverine hydrochloride, the phosphodiesterase-4 inhibitor drotaverine hydrochloride, the calcium channel blocker pinaveria bromide, an extract from the

Table. Classification of sphincter of Oddi dyskinesias
Таблица. Классификация дискинезий сфинктера Одди

Milwaukee classification (Rome criteria III) ***Милуокская классификация (Римские критерии III)***	**Rome criteria IV** ***Римские критерии IV***
Sphincter of Oddi dysfunction type I (biliary pain, hyperfermentemia, persistent dilatation of the ducts) *Дисфункция сфинктера Одди I типа (билиарная боль, гиперферментемия, стойкое расширение протоков)*	Папиллостеноз (органическое патологическое состояние) *Papillostenosis (organic pathological condition)*
Sphincter of Oddi dysfunction type II (biliary pain, hyperenzymemia, transient dilatation of the ducts) *Дисфункция сфинктера Одди II типа (билиарная боль, гиперферментемия, преходящее расширение протоков)*	Dysfunction of the sphincter of Oddi of the biliary or pancreatic type (hypersensitivity, spasm or compensated stenosis) *Дисфункция сфинктера Одди по билиарному или панкреатическому типу (гиперчувствительность, спазм или компенсированный стеноз)*
Sphincter of Oddi dysfunction type III (biliary pain) *Дисфункция сфинктера Одди III типа (билиарная боль)*	Functional biliary pain (hypersensitivity) *Функциональная билиарная боль (гиперчувствительность)*

leaves of the artichoke (the drug is contraindicated in cholelithiasis due to stimulation of the contractile activity of the gallbladder) [1].

One of the most widely used drugs in Russia and Europe for the relief of biliary pain is hymecromone, a myotropic antispasmodic with high selectivity of action on the biliary tract. In terms of its chemical structure, hymecromone is an analogue of umbelliferone, a substance with an antispasmodic effect, which is found in many plants that have a beneficial effect on digestion (coriander, anise, chamomile, lovage). Experiments have established that the mechanism of the antispasmodic action of hymecromone is explained by an increase in the content of cyclic mononucleotides and NO in smooth myocytes, as well as by blockade of Na^+ channels. The high biliary selectivity of hymecromone when taken orally is explained by the peculiarities of its pharmacokinetics. Absorbed in the small intestine, the drug enters the portal bloodstream. Further, similar to unconjugated bilirubin, it is taken up by hepatocytes with the participation of the organic anions transporting pump (OATP) of the basolateral membrane. In the hepatocyte, hymecromone is conjugated with glucuronic acid, after which it is excreted into bile with the participation of the canalicular multispecific organic anion transporter 1 (cMOAT). Thus, hymecromone accumulates and acts primarily in bile. No more than 3 % of the dose taken enters the systemic circulation. In addition to antispasmodic, hymecromone has anti-inflammatory and choleretic effects due to the secretion of electrolytes without stimulation of the synthesis of bile acids [26, 27]. Hymecromone reduces bile stagnation, prevents the crystallization of cholesterol and thereby the development of cholelithiasis. During therapy with hymecromone, the activity of leucine aminopeptidase in portions of bile B and C decreased, and the number of cholesterol crystals decreased [35].

Hymecromone ("Odekromone®") can be prescribed "on demand" at 200–400 mg orally when symptoms appear, but hymecromone is predominantly prescribed as a course of treatment at 200–400 mg 3 times a day half an hour before meals for 2–3 weeks, repeated courses.

The effectiveness of hymecromone in the treatment of biliary pain has been confirmed in clinical and experimental studies. In patients with sphincter of Oddi dysfunction, hymecromone caused a significant decrease in intraductal pressure by increasing the opening time of the sphincter of Oddi ($p < 0.001$). In clinical studies with manometry, the increase in pressure in the common bile duct during the administration of morphine could be stopped by the administration of hymecromone [28]. In a study of 123 patients with biliary dysfunction, cholelithiasis and dyspepsia (mean age — 60.3 ± 14.2 years), patients were randomized to receive hymecromone 1200 mg daily or placebo for 14 days. In the group of patients receiving hymecromone, a more pronounced and lasting reduction in the symptoms of dyspepsia and biliary pain was achieved (reduction in severity by 70.3 and 43.8 %, respectively). Treatment with hymecromone was well tolerated by patients and was assessed by researchers as effective in 88.5 % of patients [29]. When comparing the effectiveness of two different dosages of hymecromone (600 and 1200 mg per day) in the treatment of patients diagnosed with PCS, after a course of therapy with hymecromone at a higher dose, the clinical effect lasted longer — for an average of 3 months. In this group, there was a more pronounced reduction in pain ($p < 0.01$), normalization of stool frequency and consistency (χ^2; $p = 0.015$); significant decrease

in the diameter of the common bile duct. In the group using hymecromone at a dose of 1200 mg per day, a higher proportion of patients (81.3 %) were satisfied with the results of treatment compared to the group receiving the drug at a dose of 600 mg per day (55.5 %). According to the RAPID questionnaire, patients receiving 1200 mg of hymecromone per day maintained a statistically significant reduction in the impact of pain on daily activities 3 months after the end of therapy (χ^2; $p = 0.014$) [30].

Hymecromone is recommended in combination with UDCA in conservative litholysis regimens for the treatment of biliary sludge and cholelithiasis. A comparative study assessed the clinical benefits of combined therapy with UDCA and an antispasmodic for biliary sludge. There was a more pronounced decrease in the severity of biliary dyspepsia (pain in the right hypochondrium, bitterness in the mouth, nausea) with combination therapy of UDCA and hymecromone compared with UDCA monotherapy. According to ultrasound data, in both groups there was a decrease in the severity of sludge, with a transition to the stage of a suspension of echo-dense particles in 33 % of cases. Among the remaining patients, there was an improvement in the characteristics of the contents of the gallbladder (reduction in the number of clots, suspension, layer of echogenic bile) in 62 % in the combination therapy group and 48 % in the UDCA monotherapy group. During treatment, no significant changes in biochemical blood test parameters were registered, which indicates the safety of the therapy. Thus, the addition of hymecromone to UDCA therapy for stage 2 biliary sludge increased the effectiveness of litholytic therapy by 14 % [31, 32].

Gimecromone does not enhance the contractile function of the gallbladder, which makes it safe for cholelithiasis [27]. In patients with cholelithiasis and chronic calculous cholecystitis without "biliary colic", but with pain in the epigastrium and right hypochondrium, the use of hymecromone at a dose of 600 mg per day helped relieve pain in 60 % of patients by day 7; in 30 % — by day 14, in 10 % the pain was relieved after increasing the dose of hymecromone to 1200 mg per day [33]. Thus, the use of hymecromone at a dose of 1200 mg per day has a higher potential in relieving pain not only in PCS, but also in chronic calculous cholecystitis [30, 33].

As shown by the results of a prospective multicenter observational study conducted in 60 research centers in four cities of the Republic of Kazakhstan with the participation of 877 patients, hymecromone demonstrates fairly high effectiveness in patients with various diseases of the biliary tract in everyday clinical practice. Most often, doctors prescribed hymecromone for functional disorders of the biliary tract (65.3 %), including in patients with chronic acalculous cholecystitis with dysfunction of the biliary tract, less often in patients with uncomplicated cholelithiasis, biliary sludge and functional disorder of the sphincter of Oddi after cholecystectomy (as a variant of PCS), choosing a dose of 1200 mg per day.

The use of hymecromone, which has a selective antispasmodic effect on the biliary tract in combination with a moderate choleretic effect, provides greater satisfaction with treatment when prescribing a dose of 1200 mg per day, especially with a more pronounced effect of pain on daily activities. The results of this study also showed the possibility of prescribing hymecromone in repeated courses and in combination with ursodeoxycholic acid.

Conclusion

Considering the commonality of the pathophysiological mechanisms underlying biliary dysfunctions and cholelithiasis, there is no doubt about the relevance of further studying the patterns of development and the relationship of these diseases. Studying this problem will contribute to the development of effective preventive approaches, including in the field of nutraceuticals. Understanding the mechanisms of motility disorders and the development of subclinical inflammation at the stage of gallbladder dysfunction opens up the possibility of developing more optimal methods for treating biliary pain, preventing progression with the development of cholelithiasis and, accordingly, reducing the frequency of cholecystectomy. Hymecromone, due to the selectivity of its antispasmodic effect, the presence of a moderate choleretic effect and the ability to prevent the crystallization of cholesterol in bile, may be the drug of choice for the treatment of functional diseases of the biliary tract.

In November 2023, the pharmaceutical company Sotex launched a new drug with an active ingredient, Odecromone, which is a complete alternative to its Western analogue, that is currently not easy to find in pharmacies. Odecromone has an identical composition, including the substance, as well as similar packaging — 20, 50 and 100 tablets, familiar to patients.

References / Литература

1. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпекова Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С. и др.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению дискинезии желчевыводящих путей. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(3):63–80. [*Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shulpekova Yu.O., Baranskaya Ye.K., Okhlobystin A.V., Trukhmanov A.S., et al.* Diagnostics and treatment of biliary dyskinesia: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(3):63–80. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-3-63-80
2. *Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Васнев О.С., Ташенова Л.К., Сахипов М.М., Берестимов Г.Т. и др.* Современный взгляд на проблему постхолецистэктомического синдрома (по материалам экспертного совета, состоявшегося 4 мая 2019 г. в городе Алматы, Казахстан). *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020;13(2):205–19. [*Nersesov A.V., Kaibullaeva D.A., Vasnev O.S., Tashenova L.K., Sakhipov M.M., Berestimov G.T., et al.* A modern conception of postcholecystectomy syndrome (based on materials from the expert council held on May 4, 2019, in Almaty, Kazakhstan). *Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):205–19. (In Russ.)]. DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.036
3. *Cotton P.B., Elta G.H., Carter C.R., Pasricha P.J., Corazziari E.S.* Rome IV. Gallbladder and sphincter of Oddi disorders. *Gastroenterology*. 2016:150(6):1420–9. E2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.033
4. *Буеверова Е.Л., Зольникова О.Ю., Джахая Н.Л., Седова А.В., Ивашкин В.Т.* Патогенез функциональной билиарной боли и фармакология тримебутина. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(1):7–14. [*Bueverova E.L., Zolnikova O.Yu., Dzhakhaya N.L., Sedova A.V., Ivashkin V.T.* Pathogenesis of functional biliary pain and pharmacology of trimebutin. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):7–14. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-7-14
5. *Velanovich V.* Biliary dyskinesia and biliary crystals: A prospective study. *Am Surg*. 1997;63(1):69–74.
6. *Yap L., Wycherley A.G., Morphett A.D., Toouli J.* Acalculous biliary pain: Cholecystectomy alleviates symptoms in patients with abnormal cholescintigraphy. *Gastroenterology*. 1991;101(3):786–93. DOI: 10.1016/0016-5085(91)90540-2
7. *Dave R.V., Pathak S., Cockbain A.J., Lodge J.P., Smith A.M., Chowdhury F.U., et al.* Management of gallbladder dyskinesia: Patient outcomes following positive 99mtechnetium (Tc)-labelled hepatic iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy with cholecystokinin (CCK) provocation and laparoscopic cholecystectomy. *Clin Radiol*. 2015;70(4):400–7. DOI: 10.1016/j.crad.2014.12.006
8. *Reshetnyak V.I.* Concept of the pathogenesis and treatment of cholelithiasis. *World J Hepatol*. 2012;4(2):18–34. DOI: 10.4254/wjh.v4.i2.18
9. *Sviridov D., Mukhamedova N., Miller Y.I.* Lipid rafts as a therapeutic target. *J Lipid Res*. 2020;61(5):687–95. DOI: 10.1194/jlr.TR120000658
10. *Wang H.H., Portincasa P., Liu M., Tso P., Wang D.Q.* An update on the lithogenic mechanisms of cholecystokinin a receptor (CCKAR), an important gallstone gene for *Lith13*. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1438. DOI: 10.3390/genes11121438
11. *Portincasa P., Di Ciaula A., Bonfrate L., Stella A., Garruti G., Lamont J.T.* Metabolic dysfunction-associated gallstone disease: Expecting more from critical care manifestations. *Intern Emerg Med*. 2023;18(7):1897–918. DOI: 10.1007/s11739-023-03355-z
12. *Li N., Li X., Ding Y., Liu X., Diggle K., Kisseleva T., et al.* SREBP regulation of lipid metabolism in liver disease, and therapeutic strategies. *Biomedicines*. 2023;11(12):3280. DOI: 10.3390/biomedicines11123280
13. *Ершова А.И., Аль Раши Д.О., Иванова А.А., Аксенова Ю.О., Мешков А.Н.* Вторичные гиперлипидемии: этиология и патогенез. *Российский кардиологический журнал*. 2019;5:74–81. [*Ershova A.I., Al Rashi D.O., Ivanova A.A., Aksenova Yu.O., Meshkov A.N.* Secondary hyperlipidemias: Etiology and pathogenesis. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;5:74–81. (In Russ.)].
14. *van Erpecum K.J., Wang D.Q., Moschetta A., Ferri D., Svelto M., Portincasa P., et al.* Gallbladder histopathology during murine gallstone formation: relation to motility and concentrating function. *J Lipid Res*. 2006;47(1):32–41. DOI: 10.1194/jlr.M500180-JLR200
15. *Zhu G.Y., Jia D.D., Yang Y., Miao Y., Wang C., Wang C.M.* The effect of Shaoyao Gancao decoction on sphincter of Oddi dysfunction in hypercholesterolemic rabbits via protecting the enteric nervous system – interstitial cells of Cajal – smooth muscle cells network. *J Inflamm Res*. 2021;14:4615–28. DOI: 10.2147/JIR.S326416
16. *Lavoie B., Nausch B., Zane E.A., Leonard M.R., Balemba O.B., Bartoo A.C., et al.* Disruption of gallbladder smooth muscle function is an early feature in the development of cholesterol gallstone disease. *Neurogastroenterol Motil*. 2012;24(7):e313–24. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2012.01935.x
17. *Dias I.H., Borah K., Amin B., Griffiths H.R., Sassi K., Lizard G., et al.* Localisation of oxysterols at the sub-cellular level and in biological fluids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;193:105426. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105426
18. *Cong P., Pricolo V., Biancani P., Behar J.* Effects of cholesterol on CCK-1 receptors and caveolin-3 proteins recycling in human gallbladder muscle. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(3):G742–50. DOI: 10.1152/ajpgi.00064.2010
19. *Lavoie B., Balemba O.B., Godfrey C., Watson C.A., Vassileva G., Corvera C.U., et al.* Hydrophobic bile salts inhibit gallbladder smooth muscle function via stimulation of GPBAR1 receptors and activation of KATP channels. *J Physiol*. 2010;588(Pt 17):3295–305. DOI: 10.1113/jphysiol.2010.192146
20. *Sheng W., Ji G., Zhang L.* The effect of lithocholic acid on the gut-liver axis. *Front Pharmacol*. 2022;13:910493. DOI: 10.3389/fphar.2022.910493
21. *Ding F., Hu Q., Wang Y., Jiang M., Cui Z., Guo R., et al.* Smooth muscle cells, interstitial cells and neurons in the gallbladder (GB): Functional syncytium of electrical rhythmicity and GB motility (Review). *Int J Mol Med*. 2023;51(4):33. DOI: 10.3892/ijmm.2023.5236
22. *Xiao Z.L., Amaral J., Biancani P., Behar J.* Impaired cytoprotective function of muscle in human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(3):G525–32. DOI: 10.1152/ajpgi.00261.2004
23. *Simon D.A., Friesen C.A., Schurman J.V., Colombo J.M.* Biliary dyskinesia in children and adolescents: A mini review. *Front Pediatr*. 2020;8:122. DOI: 10.3389/fped.2020.00122
24. *Di Paola F.W., Heubi J.E., Bezerra J.A., Mack C.L., Shneider B.L.* Diseases of the gallbladder in infancy, childhood, and adolescence. In: Suchy F.J., Sokol R.J., Balistreri W.F. (eds.) Liver disease in children. *Cambridge University Press*; 2021:255–72.
25. *Costa C.J., Nguyen M.T.T., Vaziri H., Wu G.Y.* Genetics of gallstone disease and their clinical significance: A narrative review. *J Clin Transl Hepatol*. 2024;12(3):316–26. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00563
26. *Takeda S., Aburada M.* The choleretic mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J Pharmacobiodyn*. 1980;4(9):724–34. DOI: 10.1248/bpb1978.4.724
27. *Hoffmann R.M., Schwarz G., Pohl C., Ziegenhagen D.J., Kruis W.* Bile acid-independent effect of hymecromone on bile secretion and common bile duct motility. *Dtsch Med*

Wochenschr. 2005;130(34–35):1938–43. (In German). DOI: 10.1055/s-2005-872606
28. *Draese K., Hirche H.* Pharmacological effects on the motor activity of Oddi's sphincter. Postoperative electromanometric measurements of the bile ducts. *Fortschr Med*. 1980;98(39):1529–33. (In German)
29. *Abate A.L., Dimartino V., Spina P., Costa P.L., Lombardo C., Santini A., et al.* Hymecromone in the treatment of motor disorders of the bile ducts: A multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Drugs Exp Clin Res*. 2001;27(5–6):223–31.
30. *Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Селезнева Э.Я., Куколева Е.О., Лашко М.Л., Чеботарева М.В.* и др. Эффективность и безопасность различных доз гимекромона у больных, перенесших холецистэктомию. *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(39):34–8. [*Bordin D.S., Dubtsova E.A., Selezneva E.Ya., Kukoleva E.O., Lashko M.L., Chebotareva M.V., et al.* Efficacy and safety of hymecromone various doses in patients who have undergone cholecystectomy. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(39):34–8. (In Russ.)]. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-39-34-38
31. *Селезнева Э.Я., Мечетина Т.А., Орлова Ю.Н., Коричева Е.С., Войнован И.Н., Безаева И.В. и др.* Сравнительное исследование эффективности монотерапии УДХК и комбинации УДХК с гимекромоном у больных с билиарным сладжем 2 стадии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;10(134):94–8. [*Selezneva E.Ya., Mechetina T.A., Orlova Yu.N., Koricheva E.S., Voinovan I.N., Bezaeva I.V., et al.* A comparative study of the effectiveness of UDCA monotherapy and the combination of UDCA with hymecromone in patients with stage 2 biliary sludge. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2016;10(134):94–8. (In Russ.)].
32. *Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К., Татаркина М.А., Охлобыстина О.З., Ивашкин В.Т.* Эффективность гимекромона у пациентов с постхолецистэктомическим синдромом. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(4):37–44. [*Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K., Tatarkina M.A., Okhlobystina O.Z., Ivashkin V.T.* Efficacy of hymecromone in post-cholecystectomy patients. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(4):37–44. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-37-44
33. *Минушкин О.Н.* Билиарная дисфункция, выбор спазмолитика. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2013(1):11–4. [*Minushkin O.N.* Biliary dysfunction, choice of antispasmodic. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga*. 2013(1):11–4. (In Russ.)].
34. *Нерсесов А.В., Кайбуллаева Д.А., Рахметова В.С., Лозинская И.А., Курмангалиева А.К., Аюпова В.С. и др.* Опыт применения гимекромона в условиях реальной клинической практики: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования в Республике Казахстан. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(5):34–50. [*Nersesov A.V., Kaybullaeva D.A., Rakhmetova V.S., Lozinskaya I.A., Kurmangalieva A.K., Ayupova V.S., et al.* Hymecromone administration in real clinical practice: Results of the prospective multicentre observational study in the Republic of Kazakhstan. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(5):34–50. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-5-34-50
35. *Охлобыстин А.В., Уфимцева А.К.* Применение гимекромона при заболеваниях желчевыводящих путей: возможности и перспективы. *Вопросы детской диетологии*. 2020;18(5):66–74. [*Okhlobystin A.V., Ufimtseva A.K.* Hymecromone in the treatment of biliary diseases: Options and prospects. *Pediatric Nutrition*. 2020;18(5):66–74. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2020-5-66-74

Information about the authors

Yulia O. Shulpekova* — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119991, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Irina R. Popova — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: popova_i_r@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-9984-0477

Vladimir M. Nechaev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases Propedeutics, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0003-0881-9064

Сведения об авторах

Шульпекова Юлия Олеговна* — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: shulpekova_yu_o@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5563-6634

Попова Ирина Романовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: popova_i_r@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9984-0477

Нечаев Владимир Михайлович — 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: nechaev_v_m@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0881-9064

Submitted: 11.05.2024 Accepted: 08.07.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 11.05.2024 Принята: 08.07.2024 Опубликована: 30.08.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-104-112
УДК 616.36-004-06:616.25-003.217

Рецидивирующий массивный гидроторакс у пациентки с декомпенсированным циррозом печени

К.С. Землянухина*, И.Н. Тихонов, М.С. Жаркова, О.Ю. Киселева, Р.Т. Рзаев, В.Т. Ивашкин

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

Цель: продемонстрировать необходимость подробного дифференциального диагноза, подбора терапии у пациентки с декомпенсированным циррозом печени сочетанной этиологии (HCV-инфекция и первичный склерозирующий холангит).

Основные положения. Пациентка обратилась в клинику с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение живота в объеме, отеки ног, желтушность кожных покровов, выраженную слабость. Жалобы возникли через 2 месяца после перенесенной левосторонней очаговой пневмонии. Лабораторно выявлены признаки системного воспаления, печеночной недостаточности, острого повреждения почек. По результатам инструментальных исследований отмечался массивный гидроторакс в правой плевральной полости. Пациентке проведена серия торакоцентезов, суммарно эвакуировано около 4 литров плевральной жидкости невоспалительного характера. Дифференциальный диагноз проводился исходя из наличия одышки и дыхательной недостаточности. Пациентке проведена эффективная противовирусная терапия препаратами по безинтерфероновой схеме. В дальнейшем проводилась консервативная терапия, на фоне которой симптомы регрессировали, состояние пациентки улучшилось.

Заключение. Гепато-плевральный синдром является грозным осложнением у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, при этом не всегда появляясь вторично на фоне массивного асцита. Для разрешения печеночного гидроторакса необходимо проводить диуретическую терапию, заместительную трансфузионную терапию препаратами альбумина, при большом количестве жидкости в плевральных полостях рекомендуется проведение лечебно-диагностического торакоцентеза.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, пневмония, гидроторакс, гепато-плевральный синдром

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Киселева О.Ю., Рзаев Р.Т., Ивашкин В.Т. Рецидивирующий массивный гидроторакс у пациентки с декомпенсированным циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):104–112. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-104-112

Recurrent Massive Hydrothorax in a Patient with Decompensated Liver Cirrhosis

Kristina S. Zemlyanukhina*, Igor N. Tikhonov, Maria S. Zharkova, Olga Yu. Kiseleva, Ramin T. Rzayev, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to demonstrate the need for a detailed differential diagnosis and selection of therapy in a patient with decompensated liver cirrhosis of combined etiology (HCV infection and primary sclerosing cholangitis).

Key points. The patient came to the clinic with complaints of shortness of breath with minimal physical activity, abdominal enlargement, swelling of the legs, yellowness of the skin, and severe weakness. The complaints arose two months after suffering from left-sided focal pneumonia. Laboratory tests revealed signs of systemic inflammation, liver failure, and acute kidney injury. According to the results of instrumental studies, massive hydrothorax was noted in the right pleural cavity. The patient underwent a series of thoracentesis, and a total of about four liters of non-inflammatory pleural fluid was evacuated. Differential diagnosis was based on the presence of dyspnea and respiratory failure. The patient received effective antiviral therapy with drugs using an interferon-free regimen. Subsequently, conservative therapy was carried out, against the background of which the symptoms regressed and the patient's condition improved.

Conclusions. Hepatopleural syndrome is a serious complication in patients with decompensated liver cirrhosis, although it does not always appear secondary to massive ascites. To resolve hepatic hydrothorax, it is necessary to carry out diuretic therapy, replacement transfusion therapy with albumin preparations, and if there is a large amount of fluid in the pleural cavities, therapeutic and diagnostic thoracentesis is recommended.

Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, pneumonia, hydrothorax, hepatopleural syndrome
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Kiseleva O.Yu., Rzayev R.T., Ivashkin V.T. Recurrent Massive Hydrothorax in a Patient with Decompensated Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):104–112. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-104-112

Введение

Цирроз печени (ЦП) в стадии декомпенсации характеризуется развитием осложнений, среди которых наиболее часто развиваются желтуха, варикозное кровотечение, печеночная энцефалопатия, печеночная недостаточность и инфекции. Прогноз пациентов с ЦП определяется именно развитием осложнений, которые являются первыми симптомами хронического заболевания печени более чем у 70 % пациентов [1].

В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с циррозом печени аутоиммунной и вирусной этиологии и массивным гидротораксом, который потребовал проведения подробного дифференциального диагноза, повторных торакоцентезов и подбора консервативной терапии.

Клиническое наблюдение

Пациентка Г., 58 лет, поступила в Клинику пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко (ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ) в апреле 2023 г. с жалобами на инспираторную одышку при минимальной физической нагрузке (например, при работе по дому, ходьбе по коридору), увеличение живота в объеме, отеки ног, желтушность кожных покровов, выраженную общую слабость. Ведущая жалоба — инспираторная одышка.

Из анамнеза заболевания известно, что в 1998 г. у пациентки при плановом обследовании впервые были выявлены маркеры вирусного гепатита С. Путь заражения, давность инфицирования и генотип вируса неизвестны. Наблюдалась по месту жительства, противовирусную терапию не получала, самочувствие пациентки оставалось удовлетворительным.

В 2020 г. пациентка перенесла инфекцию COVID-19 среднетяжелого течения, после которой у нее появились носовые кровотечения, а в клиническом анализе крови впервые выявлена глубокая тромбоцитопения (< 50 тыс. Ед./мкл). Подробного исследования на момент появления симптомов не проходила. В последующем кровотечения не рецидивировали.

В феврале 2022 г. пациентка повторно перенесла инфекцию COVID-19 нетяжелого течения, получала симптоматическую терапию. В конце месяца стала обращать внимание на увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей до средней трети голеней, уменьшение диуреза, появилась инспираторная одышка при умеренной физической нагрузке (подъем по лестнице). По данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости отмечалась гепатомегалия, неровность контуров печени, асцит. С начала марта 2022 г. пациентка самостоятельно начала прием диуретических препаратов: спиронолактон 200 мг и фуросемид 80 мг в день. На этом фоне уменьшилась выраженность отечно-асцитического синдрома, но сохранялась одышка и слабость.

Для дальнейшего лечения пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства, где впервые был выставлен диагноз: Цирроз печени вирусной HCV-этиологии, класс С по Чайлду — Пью. В клиническом анализе крови наблюдалась нормохромная нормоцитарная анемия легкой степени, тромбоцитопения до 45 тыс. Ед./мкл, повышение СОЭ до 53 мм/ч. В биохимическом анализе крови выявлено повышение активности сывороточных трансаминаз в 4 раза (уровень аспартатаминотрансферазы выше уровня аланинаминотрансферазы, что наблюдается на стадии цирроза печени, хотя встречается и при алкоголизации — пациентка отрицает употребление алкоголя), повышение маркеров холестаза: уровень общего билирубина — до 53,1 мкмоль/л за счет прямой фракции (норма — до 21 мкмоль/л), гамма-глутаминтранспептидазы — до 375,5 Ед./л (норма — до 73 Ед./л), щелочной фосфатазы — до 709 Ед./л (норма — до 360 Ед./л), а также гипоальбуминемия до 32 г/л (норма — выше 35 г/л) как проявление белоксинтетической недостаточности (наряду с гипокоагуляцией по стандартным тестам — повышение МНО, снижение протромбинового индекса). Повышение уровня ферритина до 850,7 мкг/л (норма — до 150 мкг/л) и повышение уровня С-реактивного белка (до 2,5 норм) можно трактовать как признак системного воспаления у пациентки с декомпенсированным циррозом. Тесты на HBsAg (ПЦР, anti-HBs, HBsAg) и ВИЧ — отрицательные.

При УЗИ органов брюшной полости — признаки цирроза печени, портальной гипертензии (спленомегалия, асцит). Эндоскопическое исследование выявило варикозное расширение вен пищевода 2-й степени без угрозы кровотечения.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка родилась в 1964 г., в детстве росла и развивалась нормально, от сверстников не отставала.

Не курит, алкоголь не употребляет. Образование высшее, по специальности — акушер-гинеколог. Аллергологический анамнез не отягощен. Пациентка вдова, две взрослые дочери здоровы. У матери язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, желчнокаменная болезнь. У отца пациентки в анамнезе артериальная гипертензия, острое нарушение мозгового кровообращения в возрасте 70 лет. Братьев и сестер нет. Травм, операций не было. На коже туловища и верхних конечностей имеются участки депигментации по типу витилиго.

Впервые обратилась в Клинику пропедевтики внутренних болезней в мае 2022 г. с жалобами на выраженный кожный зуд преимущественно в ночное время, снижение мышечной массы, общую слабость.

При объективном обследовании обращали на себя внимание следы расчесов на нижних конечностях, иктеричность склер, при глубокой пальпации живота печень умеренно болезненная, выступает из-под края реберной дуги на 2 см по правой среднеключичной линии, плотная, бугристая, край закруглен.

По данным лабораторных тестов сохранялись признаки нормохромной анемии, двухростковой цитопении, печеночной недостаточности: гипербилирубинемия до 2,5 норм за счет обеих фракций, гипоальбуминемия до 30 г/л, снижение уровня протромбина до 49 %, повышение МНО до 1,5. Сохранялась умеренная биохимическая активность и повышение уровня иммуноглобулинов класса М и G до 1,5 норм. Впервые был определен генотип вируса гепатита С — 1b.

По данным УЗИ органов брюшной полости отмечалась гепатомегалия, неровность и бугристость контуров печени (как один из признаков цирроза), признаки синдрома портальной гипертензии — спленомегалия 128 × 53 мм, расширение вен воротной системы (воротной и селезеночной), реканализация параумбиликальной вены, наличие порто-системных шунтов, минимальный асцит. Признаков очаговых образований печени, тромбоза в системе воротной вены нет.

Обращает на себя внимание повышение маркеров холестаза [2]. Наряду с кожным зудом, женским полом и наличием аутоиммунного заболевания кожи (витилиго) это позволило предполагать сочетанную этиологию поражения печени — аутоиммунную (в частности, первичный билиарный холангит или первичный склерозирующий холангит, возможно, в сочетании с аутоиммунным гепатитом). Пациентке был исследован титр аутоантител: антимитохондриальных (AMA-M2, anti-GP210, anti-SP100), антител к микросомам печени и почек, к гладкой мускулатуре — в пределах нормы, антинуклеарный фактор на клеточной линии Hep2 — 1:160 (клинически незначимое повышение). Это позволило исключить аутоиммунный гепатит и первичный билиарный холангит как причинные факторы цирроза. Для дальнейшего исключения поражения желчных протоков пациентке была проведена магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

Определяется чередование участков неравномерного сужения и расширения внутрипеченочных желчных протоков. Сегментарные протоки правой доли — до 2,8 мм. Секторальные протоки — до 2,2 мм. Сегментарные протоки левой доли — до 2 мм. Правый долевой проток — до 3,5 мм, левый долевой проток — до 3,7 мм. Общий печеночный проток — до 1,8 мм, холедох — до 2 мм. Отмечается неровность контуров желчных протоков, сигнал от стенки снижен на Т2. Данная МР-картина позволила диагностировать первичное холестатическое заболевание печени — первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

На основании жалоб, анамнеза заболевания, результатов проведенных исследований был сформулирован развернутый клинический диагноз:

— *Основное заболевание*: цирроз печени сочетанной этиологии (первичный склерозирующий холангит + вирусный HCV, генотип 1b), класс В по Чайлду — Пью (8 баллов), MELD-Na — 14 баллов, портальная гипертензия: спленомегалия с синдромом гиперспленизма, варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, порто-системные шунты, расширение вен портальной системы, минимальный асцит.

— *Осложнения основного заболевания:* печеночная недостаточность: коагулопатия, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия.

— *Сопутствующее заболевание:* витилиго.

Пациентке проводилась гепатопротективная терапия, трансфузии 20%-го раствора альбумина в качестве заместительной терапии. Для профилактики печеночной энцефалопатии, согласно рекомендациям Минздрава РФ от 2021 г. [1], — лактулоза и рифаксимин альфа, для первичной профилактики варикозных кровотечений — неселективные бета-адреноблокаторы. Учитывая диагноз ПСХ, пациентке были назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты, а для уменьшения кожного зуда — терапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (сертралином).

Пациентке было рекомендовано начать противовирусную терапию по безинтерфероновой схеме по месту жительства.

Следующая госпитализация в Клинику пропедевтики внутренних болезней ввиду нарастания одышки и отечно-асцитического синдрома состоялась в ноябре 2022 г. после перенесенной острой респираторной инфекции.

Отмечено увеличение отеков голеней до средней трети, живота в объеме, притупление перкуторного звука над нижними отделами обоих легких, ослабление дыхания ниже угла лопатки справа, усиление голосового дрожания выше этой зоны, а также появление феномена эгоалии в проекции полоски Шкоды. В лабораторных тестах — нарастание уровня С-реактивного белка.

По результатам УЗИ по сравнению с предыдущей госпитализацией: состояние органов брюшной полости без динамики, однако в правой плевральной полости обнаружено не менее 1000 мл анэхогенной жидкости — расценено как впервые возникший печеночный гидроторакс.

Проведена компьютерная томография органов грудной клетки, которая подтвердила наличие выпота в правой плевральной полости, воспалительных изменений в легких нет, констатировано наличие гепато-плеврального синдрома. Учитывая отсутствие тяжелой дыхательной недостаточности, от проведения торакоцентеза решено было воздержаться. Было принято решение о консервативной мочегонной терапии для купирования состояния. Выписана с улучшением — одышка, асцит и отеки уменьшились.

После выписки амбулаторно, с января 2023 г., пациентке начата противовирусная терапия по схеме софосбувир + велпатасвир 400 мг/100 мг 1 таблетка один раз в день без рибавирина на протяжении 12 недель. На 12-й неделе лечения достигнута авиремия (HCV РНК — отрицательный ПЦР-тест).

В начале февраля 2023 г. у пациентки вновь возникла одышка, непродуктивный кашель, периодическое повышение температуры максимально до 39,5 °С с ознобом. В анализах крови отмечался нейтрофильный лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка до 68 мг/л. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки: правосторонний гидроторакс, левосторонняя очаговая пневмония. В качестве терапии на протяжении 5 дней принимала препарат из группы цефалоспоринов II поколения — цефуроксим. Отмечалась очевидная положительная клиническая динамика в виде уменьшения выраженности дыхательной недостаточности, кашля, регресса лихорадки и улучшения общего самочувствия.

После перенесенной пневмонии в течение месяца пациентка начала замечать нарастание желтухи, появление отеков на нижних конечностях, увеличение живота в объеме. Объективно: нарастание признаков печеночной недостаточности (гипоальбуминемия — до 26,9 г/л; коагулопатия: МНО — 1,6; протромбиновый индекс — 50 %). При УЗИ наблюдалось увеличение асцита до 2-й степени и объема плеврального выпота справа — около 3,5 л.

Пациентка была повторно госпитализирована в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней. При объективном осмотре отмечалась иктеричность кожных покровов и склер, наличие множественных телеангиоэктазий, пальмарная эритема. Обращала на себя внимание выраженная одышка, повышение частоты дыхательных движений до 24 в минуту, снижение сатурации кислорода до 94 % (при дыхании воздухом) как признаки дыхательной недостаточности. При осмотре: асимметрия грудной клетки, отставание правой половины при дыхании. При аускультации: над легкими жесткое дыхание, резко ослаблено ниже угла лопатки справа. Со стороны сердечно-сосудистой системы: тоны ясные, ритмичные. АД — 90/55 мм рт. ст., ЧСС/пульс — 64 удара в минуту.

Учитывая тяжесть состояния пациентки, обусловленную дыхательной недостаточностью в рамках гепато-плеврального синдрома, выраженным отечно-асцитическим синдромом, нарастанием печеночной недостаточности и интоксикации, было принято решение о переводе пациентки в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения торакоцентеза и комплексной дезинтоксикационной и симптоматической терапии. Среди причин декомпенсации рассматривались повторно перенесенная инфекция или ее отдаленные осложнения, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА).

На момент первичного осмотра отмечалась тенденция к гипотонии. Ее генез мог быть обусловлен развитием ТЭЛА (четких данных за развитие тромбоэмболии нет), острого инфаркта миокарда (нет характерной клинической картины и данных за очаговое поражение миокарда на ЭКГ), лекарственно индуцированной гипотонией — пациентка принимала большие дозы диуретиков, бета-блокаторов (карведилол 25 мг/сутки). В план обследования пациентки необходимо было включить исследование общего клинического анализа крови, биохимического анализа крови, коагулограммы с обязательным исследованием уровня D-димера, уровня тропонина Т и I.

После получения результатов биохимического исследования крови (в частности, уровня креатинина с обязательным определением скорости клубочковой фильтрации) был обсужден вопрос о возможности проведения КТ органов грудной клетки и брюшной полости с внутривенным введением контрастного вещества [3].

По лабораторным данным на момент обследования исключен острый инфаркт миокарда, в клиническом анализе крови отмечалась макроцитарная анемия легкой степени, отсутствие лейкоцитоза, тромбоцитопения до 40 тыс. Ед./мкл. По результатам биохимического анализа крови у пациентки сохранялась гипербилирубинемия за счет обеих фракций (общий билирубин — 83,3 мкмоль/л, прямой билирубин — 44,2 мкмоль/л), выраженная гипоальбуминемия — 24,6 г/л. Впервые выявлено выраженное повышение уровня креатинина (до 251 ммоль/л), скорость клубочковой фильтрации — 18 мл/мин, что давало основание заподозрить развитие острого повреждения почек (гепато-ренального синдрома) [4]. Значительное повышение уровня С-реактивного белка (до 49,1 мг/л) и ферритина (до 397 нг/мл) могло указывать на наличие бактериальной инфекции, в том числе инфицирования плевральной жидкости (спонтанный бактериальный гидроторакс). По данным коагулограммы отмечалась гипокоагуляция (МНО — 1,56; протромбиновое время — 17,4 с), повышение уровня D-димера до 36 норм.

Была отменена диуретическая терапия, продолжены инфузии 20%-го раствора альбумина.

Клинически состояние пациентки оставалось без динамики, по-прежнему отмечалась выраженная одышка, десатурация кислорода до 80 %.

По результатам компьютерной томографии, проведенной без введения контраста: в правой плевральной полости скопление свободной жидкости объемом до 1300 мл, в левой плевральной полости свободной жидкости и газа не определяется; ателектаз правого легкого в нижней доле и третьем сегменте (рис. 1). В левом легком патологических изменений нет. Очагово-инфильтративные изменения не выявляются. Средостение смещено влево на 10 мм. В полости перикарда выпота нет. В брюшной полости: скопление жидкости до 500 мл около печени с затеками по фланкам и в полости малого таза. Печень не увеличена, поверхность мелкобугристая, отмечается увеличение левой доли. Воротная вена не контрастируется, при нативном исследовании оценить затруднительно. Спленомегалия до 128 × 61 × 161 мм. В толстой кишке отмечается протяженное циркулярное утолщение стенки слепой и восходящего и проксимальной трети поперечного отделов ободочной кишок до 15 мм с отеком прилежащей клетчатки (правосторонний сегментарный колит?).

В связи с клинической картиной, данными лучевого исследования, выраженным повышением белков острой фазы необходимо было исключить наличие активного воспаления в толстой кишке, в частности инфекцию *Clostridioides difficile*, которая у пациентов с циррозом печени может проявляться не диарей и гематохезией, а нарастанием печеночной недостаточности, энцефалопатии и повышением уровня белков острой фазы в крови. Анализ на токсины оказался отрицательным. Выполнена колоноскопия: картина портальной колопатии; признаков воспалительных заболеваний кишечника и опухолевого роста нет.

Пациентке была проведена эвакуация плевральной жидкости справа под ультразвуковой навигацией. Получено около 2500 мл прозрачной светло-желтой жидкости без патологических примесей, биоматериал был отправлен на лабораторное исследование (в первую очередь, для исключения экссудата/инфицирования плеврального выпота). Начата эмпирическая терапия цефалоспорином VI поколения (цефепим) внутривенно. По результатам бактериологического, цитологического, биохимического исследования плевральной жидкости данных за наличие инфекции нет. Характер жидкости соответствовал транссудату, сывороточно-асцитический градиент концентрации альбумина — больше 11 г/л.

Через день пациентка вновь стала отмечать нарастание одышки, была проведена компьютерная томография грудной клетки, при которой отмечено увеличение объема жидкости в правой плевральной полости до 500 мл. Под контролем УЗИ вновь проведен торакоцентез. Суммарно за две процедуры эвакуировано около 4 л жидкости.

Через 3 дня пациентка была переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии с выраженным улучшением состояния — уменьшились одышка, проявления дыхательной недостаточности, показатели повреждения почек, выраженность

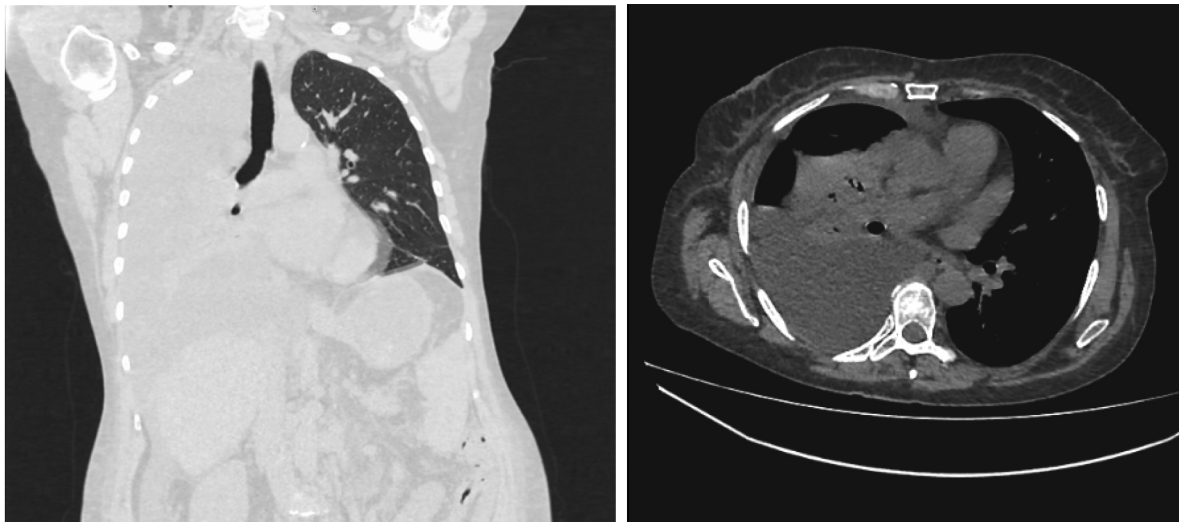


Рисунок 1. МСКТ органов грудной клетки пациентки Г. Массивный правосторонний гидроторакс: в правой плевральной полости выпот до 1300 мл, в левой плевральной полости выпот не определяется; отмечается смещение средостения в здоровую сторону; ателектаз правого легкого за счет сдавления свободной жидкостью

Figure 1. MSCT of the chest organs of Patient G. Massive right-sided hydrothorax: in the right pleural cavity the effusion is up to 1300 mL, in the left pleural cavity the effusion is not detected; there is a shift of the mediastinum to the healthy side; atelectasis of the right lung due to compression by free fluid

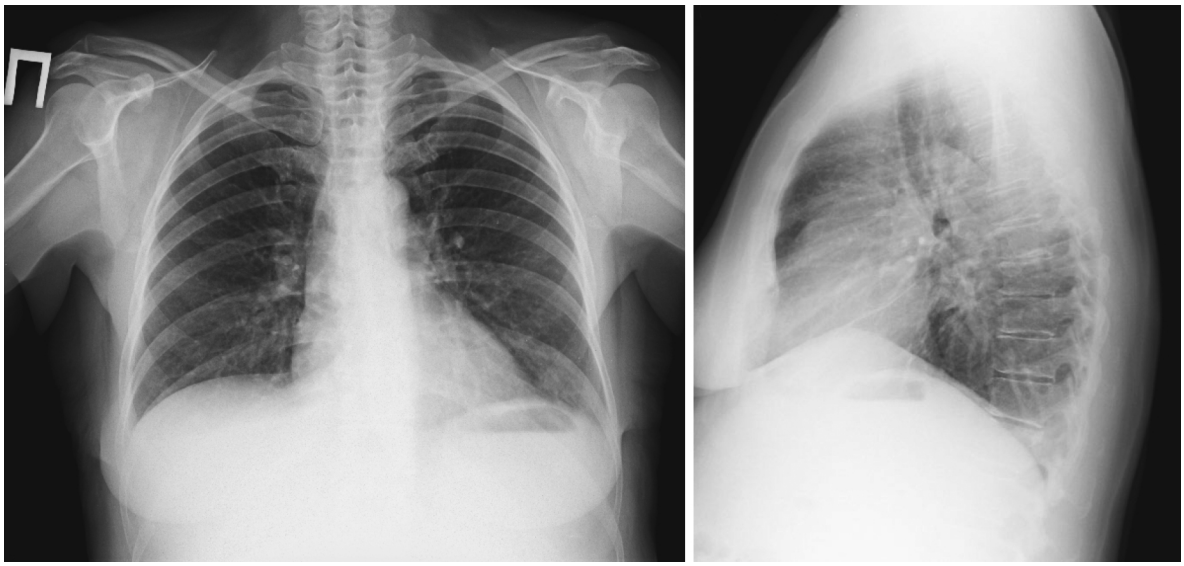


Рисунок 2. Контрольная рентгенография органов грудной клетки пациентки Г. (передняя и боковая проекции): отмечается положительная динамика — уменьшение количества свободной жидкости в правых отделах легких, также уменьшение выраженности смещения средостения

Figure 2. Control radiography of the chest organs of Patient G. (anterior and lateral projections): positive dynamics are noted — a decrease in the amount of free fluid in the right parts of the lungs, as well as a decrease in the severity of mediastinal displacement

отечно-асцитического синдрома. В отделении гепатологии показано продолжить респираторную поддержку.

Учитывая клиническую картину, анамнез заболевания, данные осмотра в стационаре, данные проведенных исследований, причиной декомпенсации цирроза можно считать перенесенную в феврале инфекцию.

При дальнейшем лечении в отделении гепатологии отмечалось постепенное снижение уровня креатинина до 68 мкмоль/л — разрешение острого почечного повреждения, уменьшилась выраженность отечно-асцитического синдрома, наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности печеночной недостаточности: купирована гипоальбуминемия (уровень альбумина к концу госпитализации составил 40,8 г/л), продолжалось постепенное снижение уровня билирубина, показателей коагулопатии. За период нахождения в Клинике пропедевтики пациентке не прерывалась противовирусная терапия, подбор всех препаратов проводился с учетом межлекарственных взаимодействий.

Был поставлен заключительный клинический диагноз:

— *Основное заболевание:* цирроз печени сочетанной (ПСХ + HCV) этиологии (HCV РНК — отрицательно; противовирусная терапия — софосбувир/велпатасвир), класс С по Чайлду — Пью (10 баллов), MELD-Na — 30 баллов, портальная гипертензия: спленомегалия с гиперспленизмом, варикозное расширение вен пищевода 2-й степени, порто-системные шунты, расширение вен портальной системы, асцит 2-й степени.

— *Осложнения основного заболевания:* печеночная недостаточность: коагулопатия, гипербилирубинемия, гипоальбуминемия. Массивный правосторонний гидроторакс в рамках гепато-плеврального синдрома. Ателектаз S3, S6-S10 правого легкого. Дыхательная недостаточность 2-й степени. Макроцитарная анемия легкой степени. Белково-энергетическая недостаточность. Острое повреждение почек от 23.03.2023 г.

— *Сопутствующие заболевания:* витилиго.

На данный момент противовирусная терапия завершена, достигнут устойчивый вирусологический ответ — через 12 недель после окончания лечения HCV РНК в крови не определяется. Пациентка чувствует себя удовлетворительно, кожный зуд, одышка не беспокоят, отеков нет. Продолжает прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты, карведилола, лактулозы, курсами — препараты рифаксимина альфа. Отмечается компенсация основного заболевания, гидроторакс отсутствует.

Продолжается динамическое наблюдение — регулярный скрининг гепатоцеллюлярной карциномы (УЗИ органов брюшной полости и исследование уровня альфа-фетопротеина каждые 6 месяцев) [5].

Обсуждение

У пациентов с хроническими заболеваниями печени могут возникнуть четыре основных легочных

осложнения: гепато-плевральный синдром, гепатопульмональный синдром, портопульмональная гипертензия и пневмония. Легочные осложнения ЦП могут протекать скрыто на общем фоне мультиорганной/системной дисфункции у пациента с декомпенсированным ЦП и часто остаются недиагностированными, что ухудшает прогноз пациента, а также исходы после ортотопической трансплантации печени [6, 7].

Гепато-плевральный синдром представляет собой скопление транссудата в плевральных полостях у пациентов с декомпенсированным ЦП в отсутствие заболеваний сердца, плевры и легких (20 % случаев гидроторакса). Он может приводить к тяжелой дыхательной недостаточности и осложняться спонтанной бактериальной эмпиемой (13–16 % случаев). Отличить транссудат от экссудата, так же, как и при асците, позволяет разница (градиент) концентрации альбумина в плевральном пунктате и сыворотке крови. Если показатель больше 11 г/л, более вероятно, что речь идет о транссудате, в частности, о печеночном гидротораксе.

Гепато-плевральный синдром встречается у 5–15 % пациентов с ЦП и ассоциирован с худшим прогнозом. Симптомы (одышка, кашель, гипоксия) появляются, как правило, при выпоте объемом более 500 мл. Чаще всего выпот правосторонний (до 85 % случаев), но может быть левосторонним (13–17 %) или двухсторонним (8–24 %).

Асцитическая жидкость поступает из брюшной полости в плевральные полости (преимущественно справа) через микропоры в диафрагме из-за повышения внутрибрюшного давления и отрицательного внутригрудного давления на вдохе. Это объясняет вероятность развития гидроторакса в отсутствие асцита.

Гидроторакс можно диагностировать при наличии одышки в покое и при нагрузке, и при следующих физикальных находках: асимметрия/отставание одной половины грудной клетки при дыхании, притупление перкуторного звука, ослабление/отсутствие голосового дрожания и бронхофонии, отсутствие дыхательных шумов. Диагностическая точность физикальных методов составляет примерно 60 % (при большом выпоте достигает 88 %) [1].

Лечение гидроторакса при циррозе печени аналогично таковому при асците. Необходима диета с ограничением соли до 2 г в сутки, мочегонная терапия (спиронолактон 50–400 мг/сут. в сочетании с петлевыми диуретиками, обычно фуросемидом в дозе 40–160 мг/сут.). При необходимости возможно выполнение торакоцентеза [8–12].

Лечебный торакоцентез (плевральная пункция) необходим для облегчения одышки, уточнения характера жидкости, проведения дифференциального диагноза с туберкулезом, раком, однако его эффективность при рефрактерном гидротораксе ограничена. Плевральный выпот представляет собой транссудат с низким содержанием белка; возможно инфицирование плевральной жидкости с развитием спонтанной эмпиемы плевры (аналог спонтанного бактериального перитонита). Проведение повторных (и крупнообъемных) торакоцентезов нежелательно, так как это увеличивает риск осложнений (неисчерпаемый гидроторакс, пневмоторакс, инфицирование плевральной жидкости и мягких тканей, кровотечение) [13].

Среди других способов лечения печеночного гидроторакса — установка трансъюгулярного порто-системного шунта (TIPS), которая оказывается эффективной в 70–80 % случаев, но сопряжена с определенными осложнениями. Также в ряде случаев проводят плевродез и хирургические вмешательства по восстановлению целостности диафрагмы. Радикальным способом лечения остается трансплантация печени [14–19]. Эрадикация вируса гепатита С позволяет снизить риск прогрессирования заболевания, декомпенсации цирроза, гепатоцеллюлярного рака, однако наличие аутоиммунного заболевания (первичный склерозирующий холангит), нарушение функции почек и порто-легочные осложнения неблагоприятно влияют на прогноз пациентки, в связи с чем в описанном клиническом случае пациентка была поставлена в лист ожидания трансплантации печени.

Литература / References

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. [*Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al.* Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.)].
2. *Alhmada Y., Selimovic D., Murad F., Hassan S.L., Haikel Y., Megahed M., et al.* Hepatitis C virus-associated pruritus: Etiopathogenesis and therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2017;23(5):743–50. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.743
3. *Волгина Г.В., Козловская Н.Л., Щекочихин Д.Ю.* Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. *Научное общество нефрологов России.* 2013. [*Volgina G.V., Kozlovskaya N.L., Shchekochikhin D.Yu.* Clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of contrast-induced nephropathy. *Scientific Society of Nephrologists of Russia.* 2013. (In Russ.)]. URL: http://endovascular-society.ru/download/guidelines_2/CIN_rus.pdf
4. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г. и др.* Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология.* 2016;20(1):79–104. [*Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.S., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov I.G., et al.* Na-

tional guidelines. Acute kidney injury: Basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(1):79–104. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15
5. *Demirtas C.O., Brunetto M.R.* Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Is it time to personalize it? *World J Gastroenterol*. 2021;27(33): 5536–54. DOI: 10.3748/wjg.v27.i33.5536
6. *Craciun R., Mocan T., Procopet B., Nemes A., Tefas C., Sparchez M., et al.* Pulmonary complications of portal hypertension: The overlooked decompensation. *World J Clin Cases*. 2022;10(17):5531–40. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i17.5531
7. *Штонда М.В., Силивончик Н.Н., Банькова Е.М., Петров С.А., Семененкова А.Н., Сухих Ж.Л.* Легочные заболевания и синдромы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Лечебное дело: Научно-практический терапевтический журнал.* 2023;3(86):46–50. [*Shtonda M.V., Silivontchik N.N., Bankova A.M., Petrov S.A., Semenenkova A.N., Sukhikh Z.L.* Pulmonary diseases and syndromes in patients with decompensated cirrhosis of the liver. *Lechebnoe delo*. 2023;3(86): 46–50. (In Russ.)].
8. *Ивашкин В.Т.* Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2009;95(10):1074–92. [*Ivashkin V.T.* Complications of portal hypertension in liver cirrhosis. *Russian Journal of Physiology.* 2009;95(10):1074–92. (In Russ.)].
9. *Strauss R.M., Boyer T.D.* Hepatic hydrothorax. *Semin Liver Dis.* 1997;17(3):227–32. DOI: 10.1055/s-2007-1007200
10. *Garcia N.* Jr, Mihas A.A. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(1):52–8. DOI: 10.1097/00004836-200401000-00012
11. *Roussos A., Philippou N., Mantzaris G.J., Gourgoulianni s K.I.* Hepatic hydrothorax: Pathophysiology diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1388–93. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05069.x
12. *Розина Т.П., Есмембетов К., Абдурахманов Д.Т., Сорокин Ю.Д., Осипенко В.И., Сапожников Д.В.* Рецидивирующий печеночный гидроторакс у больного циррозом печени. *Клиническая гепатология.* 2009;4:30. [*Rozina T.P., Esmembetov K., Abdurakhmanov D.T., Sorokin Yu.D., Osipenko V.I., Sapozhnikov D.V.* Recurrent hepatic hydrothorax in a patient with liver cirrhosis. *Clinical Hepatology.* 2009;4:30. (In Russ.)].
13. *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 for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
14. *Benz F., Mohr R., Tacke F., Roderburg C.* Pulmonary complications in patients with liver cirrhosis. *J Transl Int Med*. 2020;8(3):150–8. DOI: 10.2478/jtim-2020-0024
15. *Sussman N.L.* Pulmonary complications of cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(2):126–8.
16. *Than N.N.* Pulmonary complications of liver cirrhosis: A concise review. InTech; 2017. URL: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68620
17. *Soulaidopoulos S., Goulis I., Cholongitas E.* Pulmonary manifestations of chronic liver disease: A comprehensive review. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(3):237–49. DOI: 10.20524/aog.2020.0474
18. *Garbuzenko D.V., Arefyev N.O.* Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol*. 2017;9(31):1197–204. https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i31.1197
19. *Pippard B., Bhatnagar M., McNeill L., Donnelly M., Frew K., Aujayeb A.* Hepatic hydrothorax: A narrative review. *Pulm Ther*. 2022;8(3):241–54. DOI: 10.1007/s41030-022-00195-8

Сведения об авторах

Землянухина Кристина Станиславовна* — 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: zemlyanukhina_k@mail.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6563-2450

Тихонов Игорь Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии 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: antihbs@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0532-9126

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).

Information about the authors

Kristina S. Zemlyanukhina* — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zemlyanukhina_k@mail.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6563-2450

Igor N. Tikhonov — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Hepatology of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: antihbs@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0532-9126

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

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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

Киселева Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: oyukisa@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8630-3616

Рзаев Рамин Теймурхан оглы — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ramin-rz@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6005-6247

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

Contact information: zharkovamaria@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

Olga Yu. Kiseleva — Cand. Sci. Med., Head of the Department of Reanimation and Intensive Care, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: oyukisa@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8630-3616

Ramin T. Rzayev — Cand. Sci. (Med.), Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ramin-rz@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6005-6247

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: 18.11.2023 Принята: 02.02.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 18.11.2023 Accepted: 02.02.2024 Published: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-104-112
UDC 616.36-004-06:616.25-003.217

CC BY NC ND

Recurrent Massive Hydrothorax in a Patient with Decompensated Liver Cirrhosis

Kristina S. Zemlyanukhina*, Igor N. Tikhonov, Maria S. Zharkova, Olga Yu. Kiseleva, Ramin T. Rzayev, Vladimir T. Ivashkin

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

Aim: to demonstrate the need for a detailed differential diagnosis and selection of therapy in a patient with decompensated liver cirrhosis of combined etiology (HCV infection and primary sclerosing cholangitis).
Key points. The patient came to the clinic with complaints of shortness of breath with minimal physical activity, abdominal enlargement, swelling of the legs, yellowness of the skin, and severe weakness. The complaints arose two months after suffering from left-sided focal pneumonia. Laboratory tests revealed signs of systemic inflammation, liver failure, and acute kidney injury. According to the results of instrumental studies, massive hydrothorax was noted in the right pleural cavity. The patient underwent a series of thoracentesis, and a total of about four liters of non-inflammatory pleural fluid was evacuated. Differential diagnosis was based on the presence of dyspnea and respiratory failure. The patient received effective antiviral therapy with drugs using an interferon-free regimen. Subsequently, conservative therapy was carried out, against the background of which the symptoms regressed and the patient's condition improved.
Conclusions. Hepatopleural syndrome is a serious complication in patients with decompensated liver cirrhosis, although it does not always appear secondary to massive ascites. To resolve hepatic hydrothorax, it is necessary to carry out diuretic therapy, replacement transfusion therapy with albumin preparations, and if there is a large amount of fluid in the pleural cavities, therapeutic and diagnostic thoracentesis is recommended.
Keywords: liver cirrhosis, portal hypertension, pneumonia, hydrothorax, hepatopleural syndrome
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Zemlyanukhina K.S., Tikhonov I.N., Zharkova M.S., Kiseleva O.Yu., Rzayev R.T., Ivashkin V.T. Recurrent Massive Hydrothorax in a Patient with Decompensated Liver Cirrhosis. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):104–112. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-104-112

Рецидивирующий массивный гидроторакс у пациентки с декомпенсированным циррозом печени

К.С. Землянухина*, И.Н. Тихонов, М.С. Жаркова, О.Ю. Киселева, Р.Т. Рзаев, В.Т. Ивашкин
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Цель: продемонстрировать необходимость подробного дифференциального диагноза, подбора терапии у пациентки с декомпенсированным циррозом печени сочетанной этиологии (HCV-инфекция и первичный склерозирующий холангит).
Основные положения. Пациентка обратилась в клинику с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, увеличение живота в объеме, отеки ног, желтушность кожных покровов, выраженную слабость. Жалобы возникли через 2 месяца после перенесенной левосторонней очаговой пневмонии. Лабораторно выявлены признаки системного воспаления, печеночной недостаточности, острого повреждения почек. По результатам инструментальных исследований отмечался массивный гидроторакс в правой плевральной полости. Пациентке проведена серия торакоцентезов, суммарно эвакуировано около 4 литров плевральной жидкости невоспалительного характера. Дифференциальный диагноз проводился исходя из наличия одышки и дыхательной недостаточности. Пациентке проведена эффективная противовирусная терапия препаратами по безинтерфероновой схеме. В дальнейшем проводилась консервативная терапия, на фоне которой симптомы регрессировали, состояние пациентки улучшилось.
Заключение. Гепато-плевральный синдром является грозным осложнением у пациентов с декомпенсированным циррозом печени, при этом не всегда появляясь вторично на фоне массивного асцита. Для разрешения печеночного гидроторакса необходимо проводить диуретическую терапию, заместительную трансфузионную терапию препаратами альбумина, при большом количестве жидкости в плевральных полостях рекомендуется проведение лечебно-диагностического торакоцентеза.

Ключевые слова: цирроз печени, портальная гипертензия, пневмония, гидроторакс, гепато-плевральный синдром
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Землянухина К.С., Тихонов И.Н., Жаркова М.С., Киселева О.Ю., Рзаев Р.Т., Ивашкин В.Т. Рецидивирующий массивный гидроторакс у пациентки с декомпенсированным циррозом печени. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):104–112. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-104-112

Introduction

Liver cirrhosis (LC) in the stage of decompensation is characterized by the development of complications, among which the most common are jaundice, variceal bleeding, hepatic encephalopathy, liver failure and infections. The prognosis of patients with cirrhosis is determined precisely by the development of complications, which are the first symptoms of chronic liver disease (CLD) in more than 70 % of patients [1].

This article presents a clinical observation of a patient with liver cirrhosis of autoimmune and viral etiology and massive hydrothorax, which required a detailed differential diagnosis, repeated thoracentesis and selection of conservative therapy.

Clinical case

Patient G., female 58 years old, was admitted to the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology (Sechenov University) in April 2023 with complaints of inspiratory shortness of breath with minimal physical activity (such as housework, walking along the corridor), enlarged abdomen, swelling of the legs, yellowing of the skin, severe general weakness. The leading complaint was inspiratory dyspnea.

From the medical history it is known that in 1998, during a routine examination of the patient, markers of hepatitis C were first detected. The route of infection, its duration and genotype of the virus were unknown. She was observed at her place of residence, did not receive antiviral therapy, and the patient's health remained satisfactory.

In 2020, the patient suffered a moderate COVID-19 infection, after which the woman developed nosebleeds, and a clinical blood test revealed deep thrombocytopenia (< 50,000 U/μL) for the first time. She had not undergone a detailed examination at the time of the onset of symptoms. Subsequently, bleeding did not recur.

In February 2022, the patient suffered a second COVID-19 mild infection and received symptomatic therapy. At the end of the month, she noticed an increase in the volume of the abdomen, swelling of the lower extremities up to the middle third of the legs, a decrease in diuresis, and inspiratory shortness of breath appeared with moderate physical activity (climbing stairs). According to ultrasound examination of the abdominal organs, hepatomegaly, uneven contours of the liver, and ascites were noted. From the beginning of March 2022, the patient independently began taking diuretic drugs: spironolactone 200 mg and furosemide 80 mg everyday. Against this background, the severity of edematous-ascitic syndrome decreased, but shortness of breath and weakness persisted.

For further treatment, the patient was hospitalized in a hospital at her place of residence, where she was first diagnosed with liver cirrhosis of viral HCV etiology, class C according to Child — Pugh. Clinical blood test revealed normochromic mild normocytic anemia, thrombocytopenia up to 45,000 U/μL, ESR increased up to 53 mm/h. In a biochemical blood test — an increase in the activity of serum transaminases by 4 times (aspartate aminotransferase > alanine aminotransferase, which is observed at the stage of liver cirrhosis, although it also occurs with alcoholism; the patient denies drinking alcohol), an increase in cholestasis markers: total bilirubin level — up to 53.1 μmol/L due to the direct fraction (normal level — up to 21 μmol/L), gamma-glutamine transpeptidase — up to 375.5 U/L (normal level — up to 73 U/L), alkaline phosphatase — up to 709 U/L (normal level — up to 360 U/L), as well as hypoalbuminemia up to 32 g/L (normal level — more than 35 g/L) as a manifestation of protein synthetic insufficiency (along with hypocoagulation according to standard tests — increased INR, decreased prothrombin index. Increased ferritin level to 850.7 mcg/L (normal level — up to 150 mcg/L) and increased level of C-reactive protein (up to 2.5 norms) can be interpreted as a sign of systemic inflammation in a patient with decompensated cirrhosis. Tests for HBsAg (PCR, anti-HBs, HBsAg) and HIV were negative.

Ultrasound of the abdominal organs shows signs of liver cirrhosis, portal hypertension (splenomegaly, ascites). An endoscopic examination revealed grade 2 varicose veins of the esophagus without the threat of bleeding.

From the life history it is known that patient was born in 1964, she grew and developed normally as a child and did not lag behind her peers. She does not smoke, does not drink alcohol. The woman has higher education, specialty — obstetrician-gynecologist. There is no allergic history. The patient is a widow, two adult daughters are healthy. The mother has a peptic ulcer of the stomach and duodenum, cholelithiasis. The patient's father has a history of arterial hypertension and acute cerebrovascular

accident at the age of 70 years. There are no brothers or sisters. There were no injuries or operations. On the skin of the trunk and upper extremities there are areas of depigmentation similar to vitiligo.

She first contacted the Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine in May 2022 with complaints of severe skin itching mainly at night, decreased muscle mass, and general weakness.

During an objective examination, attention was drawn to traces of scratching on the lower extremities, icterus of the sclera; with deep palpation of the abdomen, the liver was moderately painful, protruded from under the edge of the costal arch by 2 cm along the right midclavicular line, dense, lumpy, the edge was rounded.

According to laboratory tests, signs of normochromic anemia, and bilinear cytopenia, liver failure persisted: hyperbilirubinemia — up to 2.5 norms due to both fractions, hypoalbuminemia — up to 30 g/L, decrease in prothrombin level up to 49 %, increase in INR — 1.5. Moderate biochemical activity remained and the level of immunoglobulins class M and G increased to 1.5 norms. For the first time, the genotype of the hepatitis C virus was determined — 1b.

Ultrasound of the abdominal organs showed hepatomegaly, unevenness and tuberosity of the contours of the liver (as one of the signs of cirrhosis), signs of portal hypertension syndrome — splenomegaly 128 × 53 mm, dilatation of the veins of the portal system (portal and splenic), recanalization paraumbilical vein, the presence of porto-systemic shunts, minimal ascites. There were no signs of focal liver formations or thrombosis in the portal vein system.

Noteworthy was the increase in markers of cholestasis [2]. Along with skin itching, female gender and the presence of an autoimmune skin disease (vitiligo), this suggested a combined etiology of liver damage — autoimmune (in particular, primary biliary cholangitis or primary sclerosing cholangitis, possibly in combination with autoimmune hepatitis). The patient's titer of autoantibodies was examined: antimitochondrial (AMA-M2, anti-GP210, anti-SP100), antibodies to liver and kidney microsomes, to smooth muscles — within normal limits, antinuclear factor on the Hep2 cell line — 1 : 160 (clinically insignificant increase). This allowed us to exclude autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis as causative factors of cirrhosis. To further exclude bile duct involvement, the patient underwent magnetic resonance cholangiopancreatography.

An alternation of areas of uneven narrowing and expansion of the intrahepatic bile ducts is determined: segmental ducts of the right lobe — up to 2.8 mm; sectoral ducts — up to 2.2 mm; segmental ducts of the left lobe — up to 2 mm; the right lobar duct — up to 3.5 mm; the left lobar duct — up to 3.7 mm; the common hepatic duct — up to 1.8 mm, the common bile duct — up to 2 mm. There is unevenness of the contours of the bile ducts, the signal from the wall is reduced at T2. This MRI picture made it possible to diagnose a primary cholestatic liver disease — primary sclerosing cholangitis (PSC).

Based on complaints, medical history, and research results, a detailed clinical diagnosis was formulated:

— *Primary disease:* liver cirrhosis of combined etiology (primary sclerosing cholangitis + viral HCV, genotype 1b), class B according to Child — Pugh (8 points), MELD-Na — 14 points, portal hypertension: splenomegaly with hypersplenism syndrome, grade 2 varicose veins of the esophagus, porto-systemic shunts, expansion of portal veins, minimal ascites.

— *Complications of the underlying disease:* liver failure (coagulopathy, hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia).

— *Concomitant disease:* vitiligo.

The patient received hepatoprotective therapy, transfusion of a 20 % albumin solution as replacement therapy. For the prevention of hepatic encephalopathy, according to the recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation from 2021, — lactulose and rifaximin alfa, for the primary prevention of variceal bleeding — non-selective beta-blockers [1]. Given the diagnosis of PSC, the patient was prescribed ursodeoxycholic acid drugs, and to reduce skin itching, therapy with selective serotonin reuptake inhibitors (sertraline).

The patient was recommended to start antiviral therapy using an interferon-free regimen at her place of residence.

Next hospitalization in the Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine due to increasing shortness of breath and edematous-ascitic syndrome took place in November 2022 after suffering an acute respiratory infection.

There was an increase in edema of the legs to the middle third, abdomen in volume, dullness of percussion sound over the lower parts of both lungs, weakening of breathing below the angle of the scapula on the right, increased vocal tremor above this zone, as well as the appearance of the phenomenon of egolalia in the projection of the Skoda stripe. In laboratory tests — an increase in the level of C-reactive protein.

According to the results of an ultrasound examination, in comparison with the previous hospitalization, the condition of the abdominal organs was without dynamics, however, at least 1000 mL of anechoic fluid was found in the right pleural cavity — it was regarded as the first-time occurrence of hepatic hydrothorax.

A computed tomography scan of the chest organs was performed, which confirmed the presence of effusion in the right pleural cavity, there were no inflammatory changes in the lungs, and the presence of hepatopleural syndrome was stated. Given the absence of severe respiratory failure, it was decided to refrain from performing thoracentesis. A decision was made on conservative diuretic therapy

to relieve the condition. She was discharged with improvement — shortness of breath, ascites and edema decreased.

After discharge as an outpatient, from January 2023, the patient began antiviral therapy according to the regimen of sofosbuvir + velpatasvir 400 mg/100 mg 1 tablet once a day without ribavirin for 12 weeks. At week 12 of the treatment, aviremia was achieved (HCV RNA — negative).

Early February 2023, the patient again developed shortness of breath, a nonproductive cough, and a periodic increase in body temperature to a maximum of 39.5 °C with chills. Blood tests revealed neutrophilic leukocytosis and an increase in the level of C-reactive protein to 68 mg/L. Computed tomography of the chest organs showed right-sided hydrothorax, left-sided focal pneumonia. As therapy, she took a drug from the group of second generation cephalosporins (cefuroxime) for 5 days. There were obvious positive clinical dynamics in the form of a decrease in the severity of respiratory failure, cough, regression of fever and improvement in general well-being.

After suffering from pneumonia for a month, the patient began to notice an increase in jaundice, the appearance of edema in the lower extremities, and an increase in the volume of the abdomen. Objectively: increasing signs of liver failure (hypoalbuminemia — up to 26.9 g/L; coagulopathy — INR 1.6, prothrombin index 50 %). An ultrasound examination showed an increase in ascites to grade 2 and the volume of pleural effusion on the right — about 3.5 liters.

The patient was readmitted to the hepatology department of the Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine. An objective examination revealed icterus of the skin and sclera, the presence of multiple telangiectasia, and palmar erythema. Noteworthy were severe shortness of breath, an increase in the frequency of respiratory movements to 24 per minute, a decrease in oxygen saturation to 94 % (when breathing air) as signs of respiratory failure. On examination, there was asymmetry of the chest, lag of the right half during breathing. On auscultation, there was harsh breathing over the lungs, sharply weakened below the angle of the scapula on the right. From the cardiovascular system: the tones were clear, rhythmic. Blood pressure 90/55 mmHg, heart rate/pulse — 64 beats per minute.

Considering the severity of the patient's condition due to respiratory failure as part of hepatopleural syndrome, severe edematous-ascitic syndrome, increasing liver failure and intoxication, it was decided to transfer the patient to the intensive care unit for thoracentesis and complex detoxification and symptomatic therapy. Among the causes of decompensation, repeated infection or its long-term complications, pulmonary embolism were considered

At the time of the initial examination, there was a tendency towards hypotension. Its genesis could be due to the development of pulmonary embolism (there was no clear data for the development of thromboembolism), acute myocardial infarction (there was no characteristic clinical picture and data for focal myocardial damage on the ECG), drug-induced hypotension (the patient took large doses of diuretics, beta-blockers — carvedilol 25 mg/day). It was decided that the patient's examination plan had to include a general clinical blood test, a biochemical blood test, a coagulogram with a mandatory study of D-dimer levels, troponin T and I levels.

After receiving the results of a biochemical blood test (in particular, the level of creatinine with the mandatory determination of the glomerular filtration rate), it was necessary to discuss the possibility of conducting a CT scan of the chest and abdominal cavity with intravenous injection of a contrast agent [3].

According to laboratory data at the time of the examination, acute myocardial infarction was excluded; a clinical blood test showed macrocytic anemia of mild severity, absence of leukocytosis, and thrombocytopenia up to 40,000 U/μL. According to the results of a biochemical blood test, the patient maintained hyperbilirubinemia due to both fractions (total bilirubin — 83.3 μmol/L, direct bilirubin — 44.2 μmol/l), severe hypoalbuminemia — 24.6 g/L. For the first time, a pronounced increase in creatinine level was detected (up to 251 mmol/L), glomerular filtration rate — 18 mL/min, which gave reason to suspect the development of acute kidney injury (hepatorenal syndrome) [4]. A significant increase in the level of C-reactive protein (up to 49.1 mg/L) and ferritin (up to 397 ng/mL) could indicate the presence of a bacterial infection, including infection of the pleural fluid (spontaneous bacterial hydrothorax). According to the coagulogram, hypocoagulation was noted (INR — 1.56, prothrombin time — 17.4 s), increasing the level of D-dimer to 36 norms.

Diuretic therapy was discontinued and infusions of 20 % albumin solution were continued.

Clinically, the patient's condition remained unchanged; severe shortness of breath and O_2 desaturation up to 80 % were still noted.

According to the results of computed tomography performed without contrast injection showed an accumulation of free fluid with a volume of up to 1300 mL in the right pleural cavity; no free liquid or gas in the left pleural cavity; atelectasis

in the lower lobe and third segment of the right lung (Fig. 1). There were no pathological changes in the left lung. Focal infiltrative changes were not detected. The mediastinum was shifted to the left by 10 mm. There was no effusion in the pericardial cavity. In the abdominal cavity, there was an accumulation of fluid up to 500 mL near the liver with streaks along the flanks and in the pelvic cavity. The liver was not enlarged, the surface was finely lumpy, and there was an enlargement of the left lobe. The portal vein was not contrasted; it was difficult to assess in a native study. Splenomegaly up to 128 × 61 × 161 mm was noted. In the large intestine, there was an extensive circular thickening of the wall of the cecum and ascending and proximal third of the transverse sections of the colon up to 15 mm with edema of the adjacent tissue (right-sided segmental colitis?).

In connection with the clinical picture, radiological data, and a pronounced increase in acute phase proteins, it was necessary to exclude the presence of active inflammation in the colon, particularly *Clostridioides difficile* infection, which in patients with liver cirrhosis may manifest itself not as diarrhea and hematochezia, but as an increase in liver failure, encephalopathy and an increase in the blood levels of acute phase proteins. The toxin test came back negative. A colonoscopy was performed showing a picture of portal colopathy; no signs of inflammatory bowel diseases or tumor growth were detected.

The patient underwent evacuation of pleural fluid on the right under ultrasound navigation. About 2500 mL of transparent light-yellow liquid without pathological impurities was obtained, the biomaterial was sent for laboratory testing (primarily to exclude exudate/infection of the pleural effusion). Empirical therapy with a sixth-generation cephalosporin (cefepime) was started intravenously. Based on the results of bacteriological, cytological, and biochemical examinations of the pleural fluid, there was no evidence for the presence of infection. The nature of the fluid corresponded to a transudate; serum-ascitic gradient of albumin concentration was more than 11 g/L.

A day later, the patient again noticed an increase in shortness of breath; a CT scan of the chest was performed showing an increase in the volume of fluid in the right pleural cavity to 500 mL. Thoracentesis was performed again under ultrasound guidance. In total, about 4 liters of fluid were evacuated during two procedures.

After 3 days, the patient was transferred from the ICU with a marked improvement in her condition — shortness of breath, manifestations of respiratory failure, indicators of kidney damage, and the severity of edematous-ascitic syndrome decreased. Respiratory support was indicated to continue in the Hepatology Department.

Considering clinical picture, medical history, examination data in the hospital, and research

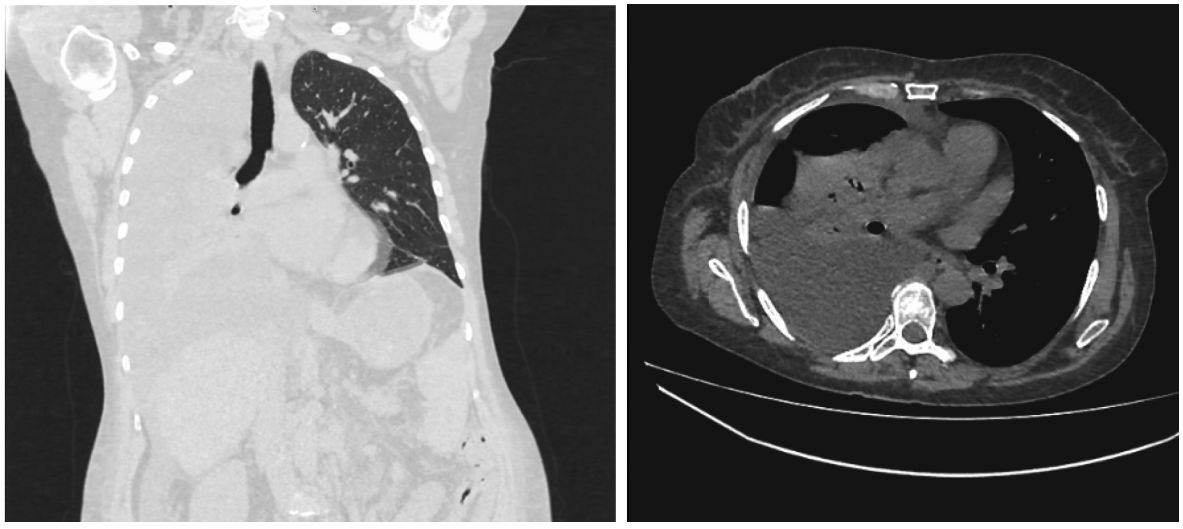


Figure 1. MSCT of the chest organs of Patient G. Massive right-sided hydrothorax: in the right pleural cavity the effusion is up to 1300 mL, in the left pleural cavity the effusion is not detected; there is a shift of the mediastinum to the healthy side; atelectasis of the right lung due to compression by free fluid

Рисунок 1. МСКТ органов грудной клетки пациентки Г. Массивный правосторонний гидроторакс: в правой плевральной полости выпот до 1300 мл, в левой плевральной полости выпот не определяется; отмечается смещение средостения в здоровую сторону; ателектаз правого легкого за счет сдавления свободной жидкостью

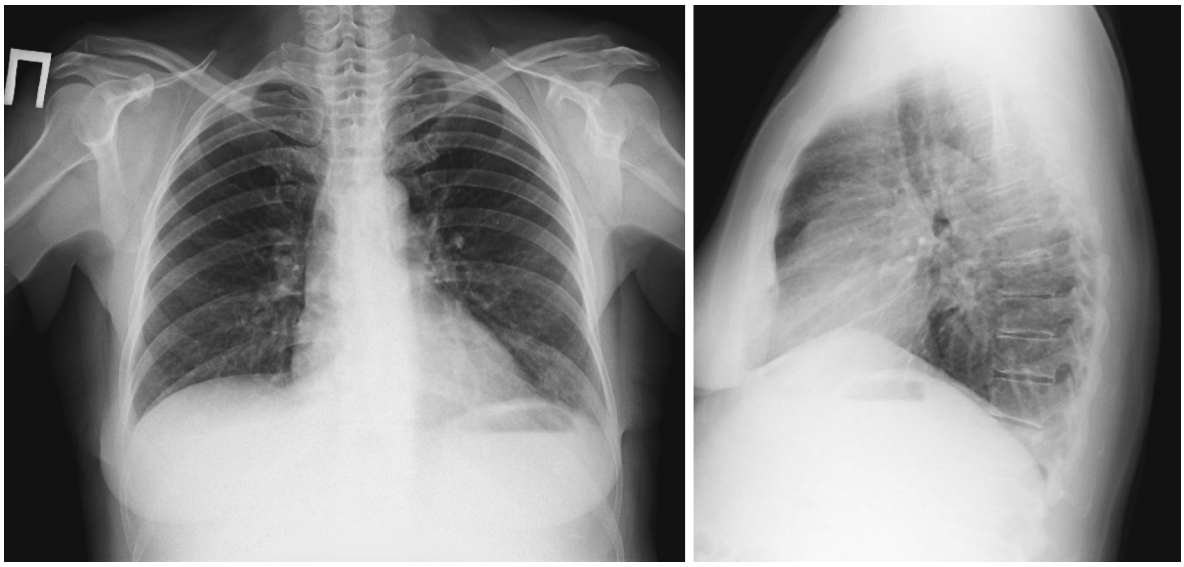


Figure 2. Control radiography of the chest organs of Patient G. (anterior and lateral projections): positive dynamics are noted — a decrease in the amount of free fluid in the right parts of the lungs, as well as a decrease in the severity of mediastinal displacement

Рисунок 2. Контрольная рентгенография органов грудной клетки пациентки Г. (передняя и боковая проекции): отмечается положительная динамика — уменьшение количества свободной жидкости в правых отделах легких, также уменьшение выраженности смещения средостения

data, the cause of decompensation of cirrhosis can be considered an infection suffered in February.

With further treatment in the Hepatology Department, a gradual decrease in the level of creatinine to 68 umol/L was noted — resolution of acute kidney injury, the severity of edematous-ascitic syndrome decreased, there was a tendency to reduce the severity of liver failure: hypoalbuminemia was stopped — the albumin level by the end of hospitalization was 40.8 g/L, a gradual decrease in bilirubin levels and coagulopathy indicators continued. During the period of her stay in the Clinic, the patient did not interrupt antiviral therapy, the selection of all drugs was carried out taking into account drug-drug interactions.

A final clinical diagnosis was made

— *Primary disease:* liver cirrhosis of combined (PSC + HCV) etiology (HCV RNA — negative, antiviral therapy — sofosbuvir/velpatasvir), class C according to Child — Pugh (10 points), MELD-Na — 30 points, portal hypertension: splenomegaly with hypersplenism, grade 2 varicose veins of the esophagus, porto-systemic shunts, expansion of the veins of the portal system, grade 2 ascites.

— *Complications of the underlying disease:* liver failure: coagulopathy, hyperbilirubinemia, hypoalbuminemia. Massive right-sided hydrothorax as part of hepatopleural syndrome. Atelectasis S3, S6-S10 of the right lung. Respiratory failure stage 2 mild. Macrocytic anemia. Protein-energy deficiency. Acute kidney injury from 03.23.2023.

— *Concomitant diseases:* vitiligo.

At the moment, antiviral therapy has been completed, a stable virological response has been achieved — 12 weeks after the end of treatment, HCV RNA is not detected in the blood. The patient feels well; skin itching, shortness of breath do not bother, there is no swelling. She continues to take ursodeoxycholic acid, carvedilol, lactulose, and courses of rifaximin alfa. Compensation of the underlying disease is noted, hydrothorax is absent.

Dynamic monitoring continues — regular screening for hepatocellular carcinoma (ultrasound of the abdominal organs and testing the level of alpha-fetoprotein every 6 months) [5].

Discussion

There are four major pulmonary complications that can occur in patients with chronic liver disease: hepatopleural syndrome, hepatopulmonary syndrome, portopulmonary hypertension, and pneumonia. Pulmonary complications of cirrhosis can occur hidden against the general background

of multiorgan/systemic dysfunction in a patient with decompensated cirrhosis and often remain undiagnosed, which worsens the patient's prognosis, as well as outcomes after orthotopic liver transplantation [6, 7].

Hepatopleural syndrome is an accumulation of transudate in the pleural cavities in patients with decompensated cirrhosis in the absence of diseases of the heart, pleura and lungs (20 % of cases of hydrothorax). It can lead to severe respiratory failure and be complicated by spontaneous bacterial empyema (13–16 % of cases). The difference (gradient) of albumin concentration in pleural puncture and blood serum allows one to distinguish transudate from exudate, just as with ascites. If the indicator is more than 11 g/L, it is more likely to be a transudate, in particular, hepatic hydrothorax.

Hepatopleural syndrome occurs in 5–15 % of patients with cirrhosis and is associated with a worse prognosis. Symptoms (shortness of breath, cough, hypoxia) usually appear with an effusion of more than 500 mL. Most often, the effusion is right-sided (up to 85 % of cases) but can also be left-sided (13–17 %) or bilateral (8–24 %).

Ascitic fluid enters from the abdominal cavity into the pleural cavities (mainly on the right) through micropores in the diaphragm due to increased intra-abdominal pressure and negative intrathoracic pressure during inspiration. This explains the likelihood of developing hydrothorax in the absence of ascites.

Hydrothorax can be diagnosed by the presence of shortness of breath at rest and with exertion and the following physical findings: asymmetry/lag of one half of the chest during breathing, dullness to percussion, weakening/absence of vocal tremor and bronchophony, absence of respiratory sounds. The diagnostic accuracy of physical methods is approximately 60 % (with large effusions it reaches 88 %) [1].

Treatment of hydrothorax in liver cirrhosis is similar to that for ascites. A diet with salt limitation to 2 grams per day, diuretic therapy (spironolactone 50–400 mg/day in combination with loop diuretics, usually furosemide at a dose of 40–160 mg/ day) is required. If necessary, thoracentesis can be performed [8–12].

Therapeutic thoracentesis (pleural puncture) is necessary to relieve shortness of breath, clarify the nature of the fluid, and carry out a differential diagnosis with tuberculosis and cancer, but its effectiveness in refractory hydrothorax is limited. Pleural effusion is a low protein transudate; infection of the pleural fluid with the development of spontaneous pleural empyema is possible (equivalent to spontaneous bacterial peritonitis). Repeated (and large-volume) thoracentesis is undesirable, as this increases the risk of complications (inexhaustible hydrothorax, pneumothorax, infection of pleural fluid and soft tissues, bleeding) [13].

Other treatments for hepatic hydrothorax include the installation of a transjugular portosystemic shunt (TIPS), which is effective in 70–80 % of cases but is associated with certain complications. Also, in some cases, pleurodesis and surgical interventions are performed to restore the integrity of the diaphragm. Liver transplantation remains a radical treatment option [14–19]. Eradication of the hepatitis C virus reduces the risk of disease progression, decompensation of cirrhosis, hepatocellular cancer, however, the presence of an autoimmune disease (primary sclerosing cholangitis), impaired renal function and port-pulmonary complications adversely affect the patient's prognosis, and therefore in the described clinical case the patient was placed on the waiting list for liver transplantation.

References / Литература

1. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Жаркова М.С., Жигалова С.Б., Киценко Е.А., Манукьян Г.В. и др.* Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2021;31(6):56–102. [*Ivashkin V.T., Maevskaya M.V., Zharkova M.S., Zhigalova S.B., Kitsenko E.A., Manukyan G.V., et al.* Clinical recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on diagnosis and treatment of liver fibrosis, cirrhosis and their complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2021;31(6):56–102. (In Russ.)].
2. *Alhmada Y., Selimovic D., Murad F., Hassan S.L., Haikel Y., Megahed M., et al.* Hepatitis C virus-associated pruritus: Etiopathogenesis and therapeutic strategies. *World J Gastroenterol.* 2017;23(5):743–50. DOI: 10.3748/wjg.v23.i5.743
3. *Волгина Г.В., Козловская Н.Л., Щекочихин Д.Ю.* Клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению контраст-индуцированной нефропатии. *Научное общество нефрологов России.* 2013. [*Volgina G.V., Kozlovskaya N.L., Shchekochikhin D.Yu.* Clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of contrast-induced nephropathy. *Scientific Society of Nephrologists of Russia.* 2013. (In Russ.)]. URL: http://endovascular-society.ru/download/guidelines_2/CIN_rus.pdf
4. *Смирнов А.В., Добронравов В.А., Румянцев А.Ш., Шилов Е.М., Ватазин А.В., Каюков И.Г. и др.* Национальные рекомендации. Острое повреждение почек: основные принципы диагностики, профилактики и терапии. Часть I. *Нефрология.* 2016;20(1):79–104. [*Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Rumyantsev A.S., Shilov E.M., Vatazin A.V., Kayukov I.G., et al.* Na-

tional guidelines. Acute kidney injury: Basic principles of diagnosis, prevention and therapy. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(1):79–104. (In Russ.)]. DOI: 10.24884/1561-6274-2016-20-1-8-15
5. *Demirtas C.O., Brunetto M.R.* Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic viral hepatitis: Is it time to personalize it? *World J Gastroenterol*. 2021;27(33):5536–54. DOI: 10.3748/wjg.v27.i33.5536
6. *Craciun R., Mocan T., Procopet B., Nemes A., Tefas C., Sparchez M., et al.* Pulmonary complications of portal hypertension: The overlooked decompensation. *World J Clin Cases*. 2022;10(17):5531–40. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i17.5531
7. *Штонда М.В., Силивончик Н.Н., Банькова Е.М., Петров С.А., Семененкова А.Н., Сухих Ж.Л.* Легочные заболевания и синдромы у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Лечебное дело: Научно-практический терапевтический журнал.* 2023;3(86):46–50. [*Shtonda M.V., Silivontchik N.N., Bankova A.M., Petrov S.A., Semenenkova A.N., Sukhikh Z.L.* Pulmonary diseases and syndromes in patients with decompensated cirrhosis of the liver. *Lechebnoe delo*. 2023;3(86):46–50. (In Russ.)].
8. *Ивашкин В.Т.* Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2009;95(10):1074–92. [*Ivashkin V.T.* Complications of portal hypertension in liver cirrhosis. *Russian Journal of Physiology.* 2009;95(10):1074–92. (In Russ.)].
9. *Strauss R.M., Boyer T.D.* Hepatic hydrothorax. *Semin Liver Dis.* 1997;17(3):227–32. DOI: 10.1055/s-2007-1007200
10. *Garcia N.* Jr, Mihas A.A. Hepatic hydrothorax: pathophysiology, diagnosis, and management. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(1):52–8. DOI: 10.1097/00004836-200401000-00012
11. *Roussos A., Philippou N., Mantzaris G.J., Gourgoulianni S K.I.* Hepatic hydrothorax: Pathophysiology diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1388–93. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.05069.x
12. *Розина Т.П., Есмембетов К., Абдурахманов Д.Т., Сорокин Ю.Д., Осипенко В.И., Сапожников Д.В.* Рецидивирующий печеночный гидроторакс у больного циррозом печени. *Клиническая гепатология.* 2009;4:30. [*Rozina T.P., Esmembetov K., Abdurakhmanov D.T., Sorokin Yu.D., Osipenko V.I., Sapozhnikov D.V.* Recurrent hepatic hydrothorax in a patient with liver cirrhosis. *Clinical Hepatology.* 2009;4:30. (In Russ.)].
13. *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 for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406–60. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.024
14. *Benz F., Mohr R., Tacke F., Roderburg C.* Pulmonary complications in patients with liver cirrhosis. *J Transl Int Med*. 2020;8(3):150–8. DOI: 10.2478/jtim-2020-0024
15. *Sussman N.L.* Pulmonary complications of cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015;11(2):126–8.
16. *Than N.N.* Pulmonary complications of liver cirrhosis: A concise review. InTech; 2017. URL: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.68620
17. *Soulaidopoulos S., Goulis I., Cholongitas E.* Pulmonary manifestations of chronic liver disease: A comprehensive review. *Ann Gastroenterol*. 2020;33(3):237–49. DOI: 10.20524/aog.2020.0474
18. *Garbuzenko D.V., Arefyev N.O.* Hepatic hydrothorax: An update and review of the literature. *World J Hepatol*. 2017;9(31):1197–204. https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i31.1197
19. *Pippard B., Bhatnagar M., McNeill L., Donnelly M., Frew K., Aujayeb A.* Hepatic hydrothorax: A narrative review. *Pulm Ther*. 2022;8(3):241–54. DOI: 10.1007/s41030-022-00195-8

Information about the authors

Kristina S. Zemlyanukhina* — Student, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: zemlyanukhina_k@mail.ru;
119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6563-2450

Igor N. Tikhonov — Teaching Assistant at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, Gastroenterologist of the Department of Hepatology of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: antihbs@gmail.com;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0532-9126

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

Сведения об авторах

Землянухина Кристина Станиславовна* — 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: zemlyanukhina_k@mail.ru;
119048, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-6563-2450

Тихонов Игорь Николаевич — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, врач-гастроэнтеролог отделения гепатологии 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: antihbs@gmail.com;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0532-9126

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).

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку

Contact information: zharkovamaria@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5939-1032

Olga Yu. Kiseleva — Cand. Sci. Med., Head of the Department of Reanimation and Intensive Care, V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Medicine, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: oyukisa@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8630-3616

Ramin T. Rzayev — Cand. Sci. (Med.), Radiologist at the Department of Radiation Diagnostics, University Clinical Hospital No. 2, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ramin-rz@mail.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6005-6247

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

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

Киселева Ольга Юрьевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, гепатологии им. В.Х. Василенко, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: oyukisa@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8630-3616

Рзаев Рамин Теймурхан оглы — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики университетской клинической больницы № 2, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ramin-rz@mail.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6005-6247

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: 18.11.2023 Accepted: 02.02.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 18.11.2023 Принята: 02.02.2024 Опубликована: 30.08.2024

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312
УДК 615.241+[663.18:613.292]

CC BY NC ND

Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей

В.Т. Ивашкин[1], А.В. Горелов[1,2], Д.И. Абдулганиева[3], О.П. Алексеева[4], С.А. Алексеенко[5], А.Ю. Барановский[6], И.Н. Захарова[7], О.Ю. Зольникова[1], К.В. Ивашкин[1], Н.Ю. Ивашкина[8], Н.В. Корочанская[9], С.Н. Маммаев[10], С.В. Николаева[2], Е.А. Полуэктова[1], А.С. Трухманов[1], Д.В. Усенко[2], И.Б. Хлынов[11], В.В. Цуканов[12], О.С. Шифрин[1], И.В. Бережная[7], Т.Л. Лапина[1], Р.В. Масленников[1], Н.Г. Сугян[7], А.И. Ульянин[1*]

[1] *ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация*
[2] *ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация*
[3] *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация*
[4] *ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация*
[5] *ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация*
[6] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация*
[7] *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[8] *ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*
[9] *ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация*
[10] *ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация*
[11] *ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация*
[12] *ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация*

Цель: оптимизировать результаты лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей.

Основное содержание. В методических рекомендациях представлены разделы, посвященные терминологии, классификации, механизмам действия, требованиям к реализации на территории Российской Федерации, требованиям к доказательству эффективности и безопасности пробиотиков, пребиотиков, синбио-

тиков и метабиотиков, а также обогащенных ими функциональных пищевых продуктов. Представлен обзор актуальных данных, позволяющих включать данные препараты и продукты в схемы лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей.
Заключение. Клиническая эффективность пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков зависит от специфичности и количества входящих в их состав компонентов, формы выпуска, режима и длительности приема. Доказавшие свою эффективность и безопасность препараты и функциональные пищевые продукты рекомендованы к применению для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей.
Ключевые слова: пробиотик, пребиотик, синбиотик, метабиотик, функциональный пищевой продукт, диарея, *C. difficile*, *H. pylori*, СРК, СИБР, запор, диспепсия, МАЖБП, цирроз печени, острый гастроэнтерит, ОКИ, атопический дерматит, пищевая аллергия, инфекция
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Захарова И.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Николаева С.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Усенко Д.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Бережная И.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Сугян Н.Г., Ульянин А.И. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312

Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics and Functional Foods Enriched with Them for the Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children

Vladimir T. Ivashkin[1], Aleksandr V. Gorelov[1,2], Diana I. Abdulganieva[3], Olga P. Alekseeva[4], Sergei A. Alekseenko[5], Andrey Yu. Baranovsky[6], Irina N. Zakharova[7], Oxana Yu. Zolnikova[1], Konstantin V. Ivashkin[1], Natalia Yu. Ivashkina[8], Natalia V. Korochanskaya[9], Suleiman N. Mammaev[10], Svetlana V. Nikolaeva[2], Elena A. Poluektova[1], Alexander S. Trukhmanov[1], Denis V. Usenko[2], Igor B. Khlynov[11], Vladislav V. Tsukanov[12], Oleg S. Shifrin[1], Irina V. Berezhnaya[7], Tatiana L. Lapina[1], Roman V. Maslennikov[1], Narine G. Sugian[7], Anatoly I. Ulyanin[1*]

[1] *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*

[2] *Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor), Moscow, Russian Federation*

[3] *Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation*

[4] *Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation*

[5] *Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation*

[6] *Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation*

[7] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation*

[8] *Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation*

[9] *Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*

[10] *Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation*

[11] *Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation*

[12] *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, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Aim: to optimize outcomes of the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children.
Key points. The Methodological Guidelines contain sections on the terminology, classification, mechanisms of action, requirements for sale in the Russian Federation, requirements for proving the efficacy and safety of probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics, as well as functional foods enriched with them. An overview of relevant data allowing to include these drugs and products in the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children is presented.
Conclusion. The clinical efficacy of probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics depends on the specificity and quantity of their components, the dosage form, the regimen and duration of treatment. Products and functional foods with proven efficacy and safety are recommended for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children.
Keywords: probiotic, prebiotic, synbiotic, metabiotic, functional food, diarrhea, *C. difficile*, *H. pylori*, IBS, SIBO, constipation, dyspepsia, MAFLD, liver cirrhosis, acute gastroenteritis, AGI, atopic dermatitis, food allergy, infection
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zakharova I.N., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Nikolaeva S.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Usenko D.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Berezhnaya I.V., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Sugian N.G., Ulyanin A.I. Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics and Functional Foods Enriched with Them for the Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312

1. Определения

Пробиотики — живые микроорганизмы, которые приносят пользу здоровью организма хозяина при введении в адекватных количествах [1].

Пребиотики — не перевариваемые пищеварительными ферментами человека, но ферментируемые кишечной микробиотой субстанции, которые приводят к специфическим изменениям в составе и/или активности желудочно-кишечной микробиоты, принося таким образом пользу здоровью организма хозяина [2].

Синбиотики — продукты, которые имеют в своем составе пробиотические штаммы и пребиотические субстанции, обладающие свойствами как пробиотика, так и пребиотика [3].

Метабиотики — структурные компоненты пробиотических микроорганизмов, в сочетании с их метаболитами и/или сигнальными молекулами, которые могут оптимизировать физиологические функции организма хозяина, метаболизм и поведенческие реакции, связанные с симбионтной микробиотой [4, 5].

2. Классификация

Пробиотические микроорганизмы идентифицируются на уровне рода, вида и штамма, который имеет буквенное, цифровое или буквенно-цифровое обозначение (например, *Lactobacillus casei Actimunis*, *Bifidobacterium longum* 35624, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745). В систематических обзорах пробиотики зачастую разделяют на моноштаммовые (содержащие лишь один штамм микроорганизмов в препарате) и мультиштаммовые (содержащие два и более штамма). Однако данная классификация не отражает клиническую значимость, поскольку заявленные эффекты конкретного пробиотического продукта должны быть подтверждены надлежащими клиническими исследованиями вне зависимости от количества штаммов. Также условной является классификация пробиотиков по сфере их применения. Например, пробиотические составы, оказывающие положительный эффект в отношении психоэмоционального статуса, условно обозначаются термином «психобиотики», а способные увеличивать продолжительность жизни — термином «геробиотики».

К наиболее важным группам пребиотиков относятся фруктаны (инулин и фруктоолигосахариды), олигосахариды (например, мономеры крахмала) и галактоолигосахариды. Аналогичными с пребиотиками свойствами обладают пищевые волокна, однако они традиционно выделяются в отдельную подгруппу [2].

Синбиотики разделяют на синергетические и дополнительные в зависимости от свойств их пребиотического компонента. Синергетические синбиотики характеризуются наличием пребиотического субстрата, который стимулирует размножение и активность преимущественно входящих в его состав пробиотических микроорганизмов. К дополнительным синбиотикам относятся препараты, в которых пробиотические и пребиотические компоненты приносят пользу организму человека независимо друг от друга [3].

Классификация метабиотиков является условной и основывается на их структурных свойствах. К метабиотикам относятся инактивированные микробные клетки, компоненты клеточной стенки бактерий (в том числе липополисахариды, пептидогликаны и их производные) и метаболиты микробного происхождения: короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), бактериоцины, энзимы, аминокислоты с разветвленной цепью, углеводы (например, тейхоевые кислоты), органические кислоты, витамины и другие молекулы. Наиболее широко применимыми метабиотиками являются инактивированные микробные клетки пробиотических штаммов [6, 7].

3. Механизмы действия

3.1. Механизмы действия пробиотиков

Несмотря на существенное разнообразие и широкое применение пробиотических штаммов, их механизмы действия окончательно не изучены. Функции пробиотиков во многом схожи с таковыми у представителей нормальной кишечной микробиоты человека, однако их эффект может различаться в зависимости от рода, вида и штамма. Ниже представлены основные механизмы действия и функции пробиотиков.

Поддержание колонизационной резистентности

В основе колонизационной резистентности лежит способность пробиотических штаммов предотвращать колонизацию желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) условно-патогенными и патогенными микроорганизмами за счет угнетения их активности и способности к размножению вследствие конкуренции за питательные вещества, а также путем синтеза ряда антибактериальных метаболитов, активных в отношении патогенных бактерий (органические кислоты, бактериоцины, амины и т. д.) [8].

Метаболизм пищевых компонентов, эндогенных и экзогенных молекул

Находясь в просвете кишечника, пробиотики метаболизируют компоненты пищи (например, растительные волокна) и некоторые другие субстанции (например, первичные желчные кислоты и лактат) за счет наличия специфических ферментов, отсутствующих у человека. К таким ферментам, в частности, относятся β-галактозидаза (осуществляет гидролиз β-галактозидов в моносахариды) и гидролаза желчных солей (участвует в деконъюгации желчных кислот и их солей) [9].

Некоторые пробиотические штаммы способны метаболизировать ксенобиотики — чужеродные организму человека экзогенные химические вещества, не входящие в его естественный круговорот веществ. К таковым относятся пестициды, синтетические красители, лекарственные препараты и другие химические агенты [10].

Продукция метаболитов, необходимых для макроорганизма

В процессе своей жизнедеятельности пробиотические штаммы осуществляют синтез метаболитов, которые поступают в системный кровоток и участвуют в поддержании гомеостаза макроорганизма. В первую очередь к таким метаболитам относятся коротокоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — ацетат, пропионат и бутират, которые поддерживают регуляцию энергетического гомеостаза (особенно в колоноцитах), а также служат сигнальными молекулами для клеток иммунной системы, определяя их дифференцировку и противовоспалительную активность [11]. В ходе своей жизнедеятельности пробиотические микроорганизмы также продуцируют различные медиаторы: допамин (участвует в формировании мотивации и поведенческих реакций, является предшественником норадреналина и адреналина), норадреналин (регулирует процессы в центральной нервной системе (ЦНС), ответственные за бодрствование, запоминание, обучение и внимание), серотонин (регулирует желудочно-кишечную секрецию и перистальтику, вазоконстрикцию и психоэмоциональный статус), гамма-аминомасляную кислоту (основной ингибиторный нейротрансмиттер в ЦНС), ацетилхолин (основной медиатор в холинергических нервных путях) и гистамин (медиатор гистаминовых рецепторов в клетках ЦНС, органов ЖКТ, сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем) [12].

Кроме этого, пробиотики синтезируют такие незаменимые для макроорганизма метаболиты, как, например, триптофан (незаменимая аминокислота, является предшественником серотонина) [12] и витамины группы В, выполняющие роль коферментов множества биохимических процессов в организме человека: рибофлавин (витамин B_2), кобаламин (витамин B_{12}) и фолиевую кислоту [13].

Регуляция местного и адаптивного иммунного ответа

Взаимодействие компонентов пробиотических бактерий с иммунокомпетентными клетками хозяина прямо или опосредованно ведет к активации местного и системного противовоспалительного иммунного ответа за счет стимуляции синтеза противовоспалительных цитокинов (в основном интерлейкина-4 и интерлейкина-10). Адекватный уровень противовоспалительных цитокинов определяет направленность дифференцировки регуляторных иммунных клеток (в первую очередь Т-регуляторных лимфоцитов), что проявляется угнетением провоспалительных реакций и поддержанием противовоспалительного иммунного ответа [14].

За счет вышеуказанных механизмов пробиотики способны оказывать эффект практически на все органы и системы человека. Однако пробиотические микроорганизмы не способны устойчиво колонизировать ЖКТ человека, поэтому развитие данных эффектов во многом определяется временем экспозиции пробиотиков и их активностью в толстой кишке [15].

3.2. Механизмы действия пребиотиков

Пребиотики могут изменять состав и функции кишечной микробиоты за счет избирательной стимуляции роста и размножения определенных видов бактерий, выступая для них в роли пищевых субстратов [16]. Например, фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды метаболизируются преимущественно представителями родов *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а крахмал и фруктаны ферментируются бактериями родов *Bifidobacterium* и *Ruminococcus*. В результате бактериального метаболизма в толстой кишке образуются КЦЖК, низкомолекулярные соединения (например, метан, сероводород, сульфиды) и другие метаболиты, являющиеся пищевым субстратом для других микроорганизмов [17]. Пребиотические компоненты синергетических синбиотиков избирательно стимулируют рост и размножение пробиотических штаммов в их составе [3].

Также при ферментации пребиотиков комменсальными бактериями образуются кислоты, которые снижают pH среды в толстой кишке и таким образом влияют на состав и функцию кишечной микробиоты (например, снижается количество *Bacteroides* и стимулируется образование бутирата представителями *Firmicutes*) [2, 3].

3.3. Механизм действия метабиотиков

Общее число потенциальных метабиотиков и их механизмы действия окончательно не изучены. Выступая в роли эффекторных молекул, метабиотики оказывают местный и системный эффект за счет схожих с пробиотиками механизмов. Например, КЦЖК и компоненты бактериальных клеток способны влиять на иммунные клетки толстой кишки и регулировать местный и системный иммунный ответ, а бактериоцины — поддерживать колонизационную резистентность и подавлять межклеточную коммуникацию патогенных микроорганизмов. Метабиотики, представленные бактериальными

энзимами, способны также осуществлять метаболическую функцию, схожую с пробиотиками. Бактериальные метаболиты в составе метабиотиков (например, полисахариды с разветвленной цепью, органические кислоты, пептиды, фолаты) способны выступать в роли пищевых субстратов для некоторых комменсальных микроорганизмов и влиять на их размножение и активность, что характерно для пребиотиков [4, 5].

Некоторые метабиотики способны выступать в качестве метаболических и сигнальных молекул, предшественников или кофакторов биоактивных соединений, оказывающих непосредственное влияние на физиологические процессы в организме человека (например, нейротрансмиттеры микробного происхождения) [6].

4. Требования к пробиотикам, пребиотикам, синбиотикам и метабиотикам

4.1. Законодательные требования к реализации на территории РФ

Пробиотики и метабиотики могут быть зарегистрированы на территории РФ в качестве биологически активных добавок к пище (БАД) и лекарственных средств (ЛС) в соответствии с законодательными актами Российской Федерации. К пребиотикам, которые могут быть зарегистрированы в качестве ЛС, относится только лактулоза. Синбиотики и другие пребиотики, в соответствии с данными актами, могут быть зарегистрированы на территории РФ только в качестве БАД. В синбиотиках надлежащей регистрации подлежат все составные компоненты, заявленные в качестве биологически активных веществ.

Безопасность пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков должна соответствовать строгим микробиологическим стандартам, которые определяются Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору, и контролируются Роспотребнадзором.

Биологически активные добавки к пище (БАД) — природные и (или) идентичные природным биологически активные вещества, а также пробиотические микроорганизмы, предназначенные для употребления одновременно с пищей или введения в состав пищевой продукции.

Регистрация пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков в качестве БАД включает три основных этапа:

- исследование образцов;
- экспертиза документации;
- оформление свидетельства о государственной регистрации.

Исследование данных субстанций необходимо для подтверждения их безопасности и соответствия заявленных и реально присутствующих компонентов. Для реализации пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков на территории РФ и Евразийского экономического союза (ЕЭС) в качестве БАД данные препараты должны соответствовать гигиеническим требованиям безопасности пищевой продукции, установленным в Приложениях 1–3 технического регламента Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011 с дополнениями от 2019 г.). Согласно Приложению 7 данного регламента к использованию при производстве (изготовлении) БАД не допускаются микроорганизмы, вызывающие заболевания или способные осуществлять или опосредовать передачу генов антибиотикорезистентности, в том числе:

— спорообразующие аэробные и анаэробные микроорганизмы (включая представителей родов *Bacillus* и *Clostridium*);

— микроорганизмы родов *Escherichia*, *Enterococcus* и *Corynebacterium*;

— микроорганизмы, обладающие гемолитической активностью;

— бесспоровые микроорганизмы, выделенные из организма животных и птицы и не свойственные нормальной микробиоте человека;

— жизнеспособные дрожжевые и дрожжеподобные грибы (в том числе представители рода *Candida*, актиномицеты, стрептомицеты, все роды и виды микроскопических плесневых грибов).

Кроме этого, необходимо соответствие гигиеническим требованиям безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов согласно Санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам СанПиН 2.3.2.2340-08.

После исследования образцов принимается решение о государственной регистрации БАД с внесением в Единый реестр свидетельств о государственной регистрации, который контролируется Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор).

В целях предупреждения действий, вводящих в заблуждение потребителей, Роспотребнадзором утверждена и внесена в Единый реестр систем добровольной сертификации (ДСС) «Система добровольной сертификации биологически активных добавок к пище, пищевых добавок и пищевых продуктов, полученных из генетически модифицированных источников», в рамках которой предусматривается подтверждение качества продукции в соответствии с постановлением СанПиН 2.3.2.1290-03 «Гигиенические требования к организации производства и оборота биологически активных добавок к пище (БАД)». ДСС для пробиотиков, пребиотиков и метабиотиков, зарегистрированных в качестве БАД, подтверждает эффективность и соответствие свойств данных субстанций, декларированных производителем или импортером. Нанесение информации на этикетку БАД (и/или на потребительскую (вторичную) упаковку БАД, инструкцию к применению, вкладыш и т. д.) об эффективности использования пробиотика или пребиотика в качестве БАД

возможно только после проведения добровольной сертификации БАД и наличии вышеуказанного сертификата соответствия.

При регистрации пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков в качестве БАД на территории Российской Федерации, информация на этикетке должна включать:

— надпись: «Биологически активная добавка к пище»;

— название: БАД к пище;

— надпись: «Не является лекарством»;

— ингредиентный состав вместе со вспомогательными компонентами;

— информацию о форме выпуска и упаковке;

— область применения, с указанием того, источником каких пищевых биологически активных веществ является БАД;

— процент от адекватного уровня потребления;

— дозировка;

— рекомендации по применению;

— противопоказания;

— условия хранения, срок годности;

— сведения о возможности реализации в аптечных учреждениях и специализированных магазинах или отделах продовольственных магазинов по продаже диетических продуктов;

— номер технических условий производства (для отечественных БАД);

— название организации-изготовителя и ее юридический адрес (для импортируемых на территорию РФ продуктов — страна происхождения и наименование фирмы-изготовителя);

— номер и дата выдачи свидетельства о государственной регистрации;

— реквизиты и контактный телефон организации, уполномоченной принимать претензии от потребителей.

Согласно Постановлению Правительства РФ от 31.05.2023 г. № 886 «Об утверждении правил маркировки биологически активных добавок к пище средствами идентификации и особенностях внедрения государственной информационной системы мониторинга за оборотом товаров, подлежащих обязательной маркировке средствами идентификации, в отношении биологически активных добавок к пище» все БАД подлежат дополнительной регистрации в Национальной системе маркировки «Честный знак» для предупреждения распространения некачественной и контрафактной продукции. Данная мера является строго обязательной для всех БАД с 1 сентября 2025 г., контроль исполнения осуществляется Роспотребнадзором.

Регистрация пробиотиков и метабиотиков в качестве ЛС осуществляется согласно требованиям Федерального закона РФ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Для пробиотиков и метабиотиков, зарегистрированных как ЛС, применимы правила оборота ЛС, определенные приказом Министерства здравоохранения РФ от 11 июля 2017 г. № 403н «Об утверждении правил отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения, в том числе иммунобиологических лекарственных препаратов, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность».

С позиции Государственной фармакопеи Российской Федерации пробиотики и метабиотики являются единым классом препаратов, при этом метабиотики предлагаются к рассмотрению в качестве разновидности пробиотиков. Данные препараты идентифицируются как иммунобиологические лекарственные препараты, которые содержат живые или инактивированные апатогенные микроорганизмы (эубиотики), обладающие антагонистической активностью в отношении патогенных и условно-патогенных бактерий, а также продукты их жизнедеятельности или факторы роста для микробов нормофлоры (пребиотики) и их рациональные комбинации друг с другом (синбиотики). Вышеуказанные препараты должны соответствовать фармакопейным требованиям получения производственного штамма и его посевного материала для формирования производственной биомассы, а также требованиям качества ЛС для определенной лекарственной формы.

Зарегистрированный в качестве ЛС пробиотик или метабиотик должен быть отнесен к определенной фармакотерапевтической группе (например, пробиотик, эубиотик, противодиарейное средство, пробиотик или эубиотик из группы медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП-пробиотик или МИБП-эубиотик), другие иммуномодуляторы и пр.) и классифицироваться в соответствии с анатомо-терапевтической химической классификацией (АТХК). Зарегистрированные в качестве ЛС на территории РФ пробиотики имеют следующие коды АТХК: сахаромицеты Boulardii (*Saccharomyces boulardii*) — A07FA02; противодиарейные микроорганизмы — A07FA; лактобациллы — G01AX14; микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, — A07FA01; микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в комбинации с другими препаратами — A07FA51; другие иммуномодуляторы — L03A. Зарегистрированные в качестве ЛС метабиотики относятся к следующим категориям АТХК: противодиарейные средства (A07FA); иммуностимулирующие препараты на основе бактериальных лизатов (R07AX); стимулятор лейкопоэза (V03AF) и другие иммуномодуляторы (L03, L03A). Некоторые из зарегистрированных в качестве ЛС препаратов могут иметь одинаковый состав, но при этом отличаться по АТХК и принадлежности к фармакотерапевтической группе.

4.2. Законодательные требования к обороту функциональных пищевых продуктов, обогащенных пробиотиками, пребиотиками или синбиотиками

Функциональный пищевой продукт (ФПП) — пищевой продукт, предназначенный для систематического употребления в составе пищевых рационов

всеми возрастными группами здорового населения, снижающий риск развития заболеваний, связанных с питанием, сохраняющий и улучшающий здоровье за счет наличия в его составе физиологически функциональных пищевых ингредиентов.

Физиологически функциональный пищевой ингредиент (ФФПИ) — биологически активные и/или физиологически ценные, безопасные для здоровья, имеющие точные физико-химические характеристики ингредиенты, для которых выявлены и научно обоснованы свойства, установлены нормы ежедневного потребления в составе пищевых продуктов, полезные для сохранения и улучшения здоровья: пищевые волокна, витамины, минеральные вещества, полиненасыщенные жирные кислоты, пробиотики, пребиотики или синбиотики.

Вышеуказанные термины определены в ГОСТ Р 52349-2005 от 1 июля 2006 г. «Продукты пищевые. Продукты пищевые функциональные. Термины и определения (с Изменением № 1)». Следует отметить, что в данном акте метабиотики не указаны в перечне ФФПИ в качестве отдельной номенклатуры.

Обеспечение надлежащего качества и безопасности ФПП для детей и взрослых основывается на общих требованиях к пищевым продуктам, согласно требованиям Федерального закона № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» от 2 января 2000 г. и Федерального закона № 47-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон “О качестве и безопасности пищевых продуктов”» от 1 марта 2020 г.

Однако в Российской Федерации статус ФПП регламентируется нестрого, несмотря на принятые государственные стандарты ГОСТ Р 55577-2013 и ГОСТ Р 54059-2010, определяющие продукты функциональной направленности. В тексте ГОСТ Р 55577-2013 приведены требования подтверждения того, что эффективность ФПП «обоснована при помощи утвержденных методов доказательной медицины», но без ссылок на утверждающие их нормативно-правовые акты. В Приложениях А и Б к вышеуказанному ГОСТу приведены допустимые фразы для описания эффектов от ФПП в аннотации (согласно составу), однако не указаны требования для подтверждения данных эффектов.

ГОСТ Р 54059-2010 утверждает классификацию ФФПИ, основанную на их эффектах в отношении организма человека. Согласно предлагаемой классификации один и тот же ФФПИ может быть отнесен к нескольким классам эффектов (например, поддержание иммунной системы и поддержание деятельности желудочно-кишечного тракта). Производитель, ссылаясь на данный ГОСТ, может выносить данные свойства в аннотацию к ФПП, отражаемую на потребительской упаковке.

Таким образом, законодательный механизм регулирования рынка ФПП требует совершенствования ввиду отсутствия полноценного регламента оборота и контроля терапевтической эффективности ФПП и ФФПИ.

4.3. Требования к оценке клинической эффективности и безопасности

Не все пробиотики, синбиотики и метабиотики имеют указание штамма микроорганизмов (вне зависимости от принадлежности к БАД, ЛС или к ФФПП), что не гарантирует развитие ожидаемого эффекта и безопасность таких препаратов. Название штаммов в некоторых составах может быть скрыто на усмотрение производителя, однако такие препараты должны подтвердить свою эффективность и безопасность в клинических исследованиях, с указанием коммерческого названия.

На усмотрение производителя в состав пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков могут быть включены вспомогательные активные вещества (например, витамины, минералы, нутрицевтические компоненты). В данном случае эффективность и безопасность таких составов должна быть доказана в отдельных клинических исследованиях.

4.3.1. Эффективность и безопасность пробиотиков

Клиническая эффективность пробиотика определяется его штаммоспецифичностью, количеством микроорганизмов в однократной и суточной дозах, а также формой выпуска и длительностью приема.

Штаммоспецифичность является наиболее важной характеристикой пробиотиков, определяющей их функциональный потенциал за счет входящих в состав пробиотических микроорганизмов.

Оптимальная доза пробиотика определяется выживаемостью достаточного количества микробных колониеобразующих единиц (КОЕ) для развития клинического эффекта после прохождения через агрессивную среду верхних отделов ЖКТ [18]. Инструментом скрининга для определения выживаемости пробиотических штаммов служат тесты *in vitro*, воспроизводящие условия проксимальных отделов ЖКТ — высокую кислотность, активность пищеварительных ферментов и солей желчных кислот, парциальное давление кислорода, температуру. С целью повышения сохранности и для достижения преимущественного высвобождения пробиотических штаммов в толстой кишке применяются различные лекарственные формы, наиболее эффективными из которых являются капсулы и микрокапсулы, изготовленные из синтетических, полусинтетических или натуральных полимеров. Также эффективность пробиотиков зависит от сохранения жизнеспособности штаммов в указанном количестве до конца срока годности препарата. В пробиотиках последнего поколения пробиотические штаммы могут находиться внутри капсулы в виде биопленок — такая форма увеличивает срок годности препарата, а также обеспечивает высвобождение достаточного количества КОЕ непосредственно в толстой кишке [19]. Тем не менее надлежащая доза пробиотика определяется клиническими исследованиями, демонстрирующими развитие ожидаемых благоприятных эффектов от конкретных пробиотических штаммов в указанной дозе и лекарственной форме [20].

Пробиотики характеризуются высокой безопасностью — значительно чаще наблюдается полезный эффект, нежели развитие нежелательных явлений (НЯ). На сегодняшний день сообщается о случаях холангита, бактериемии, фунгемии, сепсиса или эндокардита, вызванных приемом пробиотиков у лиц с иммунодефицитом, однако риск развития данных побочных эффектов низок и аналогичен риску заражения штаммами комменсальных бактерий [21].

4.3.2. Эффективность и безопасность пребиотиков

Аналогично с пробиотиками выбор пребиотика должен основываться на результатах клинических исследований, демонстрирующих развитие ожидаемых благоприятных эффектов от его применения в указанной дозе, форме выпуска (например, порошок, сироп или компонент функционального пищевого продукта) и длительности приема.

Предполагается, что опасные для жизни или серьезные НЯ у пребиотиков отсутствуют. Однако прием пребиотиков может сопровождаться развитием осмотической диареи и метеоризма за счет реализации их осмотических свойств и образования газов (метана, сероводорода, углекислого газа) при ферментации комменсальными микроорганизмами толстой кишки. Основными характеристиками, определяющими развитие данных НЯ, являются доза пребиотика и длина цепи пребиотических субстанций. Более короткие молекулы (например, инулин) метаболизируются быстро и преимущественно в проксимальном отделе толстой кишки, а более длинные цепи (например, пищевые волокна и полисахариды), напротив, ферментируются медленнее и преимущественно в дистальном отделе толстой кишки, что увеличивает риск развития данных НЯ. Предполагается, что вышеуказанные НЯ от пребиотиков могут развиваться даже при их применении в терапевтических дозах [2].

4.3.3. Эффективность и безопасность синбиотиков

Для синбиотиков характерны применяемые для пробиотиков и пребиотиков критерии эффективности и безопасности. Клинический эффект от синбиотического состава должен быть подтвержден в клинических исследованиях независимо от результатов, доказывающих пользу от составляющих его компонентов в отдельных исследованиях.

Для синергетических синбиотиков необходимо установить избирательность пребиотического субстрата в отношении пробиотических штаммов. Рекомендованным подходом является проведение клинических исследований, демонстрирующих превосходство эффектов синергетического синбиотика над таковыми от его отдельных компонентов. На сегодняшний день нет единого мнения насчет необходимости применения данного подхода в отношении дополнительных синбиотиков [3].

4.3.4. Эффективность и безопасность метабиотиков

Основными характеристиками эффективности метабиотиков являются специфичность компонентов (включая штаммоспецифичность инактивированных микроорганизмов), количество действующих веществ, форма выпуска, доза и длительность приема. Эффективность и безопасность метабиотиков подтверждаются результатами клинических исследований с указанием дозы и формы выпуска.

Инактивация живых микробных клеток для производства метабиотиков достигается путем химического или физического воздействия (например, с помощью термической обработки, ультрафиолетового облучения, электрического тока, высокого давления, применения органических растворителей и других подходов). Для оценки безопасности таких метабиотиков проводится предварительный анализ генома бактерий-кандидатов для скрининга потенциальных нежелательных генов (что подчеркивает важность штаммоспецифичности микроорганизмов) с последующим подтверждением их нежизнеспособности после инактивации [6].

Для метабиотиков, представленных инактивированными микроорганизмами, характерны более длительный срок хранения и высокая сохранность в ЖКТ человека по сравнению с пробиотическими микроорганизмами. Предполагается, что метабиотики, в отличие от пробиотиков, не приводят к развитию сепсиса и инфекционных осложнений и не способствуют переносу генов антибиотикорезистентности [22]. НЯ от приема инактивированных микроорганизмов отмечены в единичных случаях у детей (вздутие живота, обезвоживание и рвота), при этом частота их развития достоверно не отличалась от контрольной группы испытуемых, получавших плацебо. Несмотря на доказанную в клинических исследованиях безопасность других типов метабиотиков (например, бактериальных метаболитов), их потенциальные риски окончательно не изучены [4].

5. Показания к применению

5.1. Критерии оценки

Критерии оценки уровня убедительности рекомендаций (УУР) и уровня достоверности доказательств (УДД) для применения пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков приведены в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации» (табл. 1, 2).

5.2. Клиническое применение

Ниже приведены показания к применению и терапевтические схемы для пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков, зарегистрированных в соответствующих дозах и формах выпуска, включая ФПП, а также имеющих актуальный статус для реализации на территории РФ на момент подготовки настоящих рекомендаций.

Таблица 1. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными))

Примечание: УУР — уровень убедительности рекомендаций.

Таблица 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение эксперта

Примечание: УУД — уровень достоверности доказательств.

Для удобства их назначения врачами-клиницистами данные препараты и продукты указаны под некоммерческими и торговыми наименованиями.

5.2.1. Показания к применению у взрослых

К показаниям для применения вышеуказанных препаратов и ФПП среди взрослых относятся профилактика антибиотико-ассоциированной диареи (ААД), профилактика *C. difficile*-ассоциированной болезни, улучшение исходов эрадикации инфекции *H. pylori*, лечение синдрома раздраженного кишечника, лечение функционального (хронического) запора, профилактика инфекционной диареи и функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля у здоровых взрослых (включая период после перенесенной инфекции COVID-19), лечение заболеваний печени (цирроза печени и метаболически-ассоциированной болезни печени), а также улучшение исходов эрадикации синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) [23–52]. Сводные данные для конкретных показаний представлены в таблицах 3–11.

Таблица 3. Препараты и функциональные пищевые продукты, рекомендованные для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи у взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	К	5×10^9 КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула) 2–4 раза в день, не менее длительности приема АБ	Снижение риска ААД у амбулаторных и госпитализированных пациентов [23]	А2
Lactobacillus casei CNCM I-1518 (DN-11400), Actimunis	ФПП	$\geq 1 \times 10^{10}$ КОЕ (**Актимуно**, ≥ 100 г) 2 раза в день, на время приема АБ + 7 дней после	Снижение риска ААД у госпитализированных пациентов [24]	А2
Bifidobacterium longum CBT BG7, *B. lactis* CBT BL3, *B. bifidum* CBT BF3, *Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *L. rhamnosus* CBT LR5, *Streptococcus thermophilus* CBT ST3 + ФОС 175 мг + витамин С 12 мг	К	5×10^9 КОЕ (**Необиотик Лактобаланс**, 1 капсула) 1 раз в день, 21 день	Уменьшение выраженности диареи, симптомов диспепсии и абдоминальной боли (GSRS) у пациентов с ААД [25]	В4
Lactobacillus acidophilus LA-5, *Bifidumbacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12	К	2×10^9 КОЕ (**Пробиолог** или **Линекс Форте**, 1 капсула) 2 раза в день, на время приема АБ + 7 дней после	Сокращение длительности ААД [26]	С2

Примечание: УУР — уровень убедительности рекомендаций; УДД — уровень достоверности доказательств; ЛФ — лекарственная форма; К — капсулы; ФПП — функциональный пищевой продукт; АБ — антибиотики; ФОС — фруктоолигосахариды; ААД — антибиотико-ассоциированная диарея; GSRS — опросник «Gastrointestinal Symptom Rating Scale».

Таблица 4. Препараты и функциональные пищевые продукты, рекомендованные для профилактики *C. difficile*-ассоциированной болезни у взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	К	10×10^9 КОЕ (**Энтерол**, 2 капсулы) 2 раза в день, 28 дней	Профилактика повторного рецидива при включении в схему лечения рецидива [27]	А2
			Профилактика первого эпизода у госпитализированных пациентов [28]	В4
Lactobacillus casei CNCM I-1518 (DN-11400), Actimunis	ФПП	1×10^{10} КОЕ (**Актимуно**, 100 г) 2 раза в день, на время приема АБ + 7 дней после	Профилактика первого эпизода у госпитализированных пациентов, принимающих АБ [24]	А2
Олигофруктоза	П	4 г 3 раза в день, 30 дней после лечения	Профилактика рецидива инфекции после лечения [29]	С3

Примечание: *УУР* — уровень убедительности рекомендаций; УДД — уровень достоверности доказательств; ЛФ — лекарственная форма; К — капсулы; ФПП — функциональный пищевой продукт; П — порошок; АБ — антибиотики.

Таблица 5. Препараты, рекомендованные для улучшения исходов эрадикации *H. pylori* у взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
L. reuteri DSM 17648	К	1 × 10^{10} КОЕ (**Хелинорм**, 1 капсула) 2 раза в день, 14 дней	Улучшение эффективности лечения, снижение риска развития тошноты, диареи, запора и нарушения вкуса при эрадикации тройной схемой [30]	A2
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	К	5×10^{9} КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула) 2 раза в день, 10 дней	Снижение частоты НЯ, повышение эффективности эрадикации и приверженности пациентов к лечению последовательной схемой [31]	A2
		5×10^{9} КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула) 2 раза в день, 14 дней	Снижение частоты НЯ, повышение эффективности эрадикации и приверженности пациентов к лечению [32]	C5
Enterococcus faecium ENCfa-68, *Bifidobacterium longum* BB-46	К	4×10^{7} КОЕ (**Бифиформ**, 2 капсулы) 2 раза в день, 14 дней	Повышение эффективности эрадикации и приверженности к лечению, снижение риска развития диареи, абдоминальной боли, метеоризма и рвоты при эрадикации тройной схемой с препаратами висмута [33]	A2

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; К — капсулы; НЯ — нежелательные явления.

Таблица 6. Препараты и функциональные пищевые продукты, рекомендованные для лечения СРК у взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Bifidobacterium longum (infantis) 35624	К	1 × 10^{9} КОЕ (**Симбиозис Альфлорекс**, 1 капсула) 1 раз в день, ≥ 28 дней, монотерапия	Уменьшение выраженности симптомов (IBS-SSS) у пациентов с СРК (ROME IV) [34]	A1
Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* CNCM I-2494 (DN-173 010), Bioregularis	ФПП	≥ 1,25 × 10^{10} КОЕ (**Актибио**, ≥ 125 г) 2 раза в день, 42 дня, монотерапия	Уменьшение вздутия живота и улучшение качества жизни (HRQoL), увеличение кратности дефекации у пациентов с СРК-З (ROME II) [35]	B2
		≥ 1,25 × 10^{10} КОЕ (**Актибио**, ≥ 125 г) 2 раза в день, 28 дней, монотерапия	Уменьшение выраженности абдоминальной боли у пациентов с СРК-З (ROME III) [35]	B2
Lactobacillus plantarum CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485, *Pediococcus acidilactici* CECT 7483	К	3 × 10^{9} КОЕ (**Пробиолог-СРК**, 1 капсула) 1 раз в день, 42 дня, монотерапия	Улучшение качества жизни (IBS-QoL) у пациентов с СРК (ROME III) [36]	B2
Гингерол + ментол + D-лимонен	К	7 мг/80 мг/5 мг (**Палека**, 1 капсула) 1 раз в день, 30 дней, вместе с лечением	Уменьшение выраженности симптомов (7 × 7) у пациентов с СРК и СРК/ФД (ROME IV) [37]	B2
Bifidobacterium longum CBT BG7, *B. lactis* CBT BL3, *B. bifidum* CBT BF3, *Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *L. rhamnosus* CBT LR5, *Streptococcus thermophilus* CBT ST3 + ФОС 175 мг + витамин С 12 мг	К	5 × 10^{9} КОЕ (**Необиотик Лактобаланс**, 1 капсула) 1 раз в день, 21 день, монотерапия	Уменьшение выраженности диареи, симптомов диспепсии и абдоминальной боли (GSRS) у пациентов с СРК-Д (КР МЗ РФ) [24]	B4

Окончание таблицы 6. Препараты и функциональные пищевые продукты, рекомендованные для лечения СРК у взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 (DG) + ФОС 5,2 г	СФ	5×10^9 КОЕ (**Энтеролактис Фибра**, 1 флакон) 1 раз в день, 28 дней, вместе с лечением	Уменьшение выраженности симптомов (GSRS) у пациентов с СРК-З (ROME IV), принимающих мебеверин [38]	С4
Enterococcus faecium ENCfa-68, *Bifidobacterium longum* BB-46	К	2×10^7 КОЕ (**Бифиформ**, 1 капсула) 3 раза в день, 14 дней, вместе с лечением	Улучшение самочувствия (IBS-SSS и IBS-QOL) у пациентов с ПИ-СРК (КР МЗ РФ) [39]	С4
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	К	5×10^9 КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула) 2 раза в день, 28 дней, монотерапия	Снижение выраженности абдоминальной боли и вздутия живота, повышении качества жизни у больных СРК [40]	С5

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; К — капсулы; СФ — сироп во флаконах; ФПП — функциональный пищевой продукт; ФОС — фруктоолигосахариды; СРК-З — СРК с преобладанием запора; СРК-Д — СРК с преобладанием диареи; ПИ-СРК — СРК постинфекционного генеза; СРК/ФД — СРК в сочетании с функциональной диспепсией; КР МЗ РФ — Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации; ROME — Римские критерии диагностики функциональных расстройств ЖКТ; 7 × 7 — опросник «7 × 7»; GSRS — опросник «Gastrointestinal Symptom Rating Scale»; IBS-SSS — опросник «Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System»; IBS-QoL — опросник «Irritable Bowel Syndrome Quality of Life»; HRQoL — опросник «Health-related quality of life».

Таблица 7. Препараты и функциональные пищевые продукты, для лечения функционального (хронического) запора у взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* CNCM I-2494 (DN-173 010), Bioregularis	ФПП	$\geq 1{,}2\ 5\times 10^{10}$ КОЕ (**Актибио**, ≥ 125 г) 1 раз в день, 14 дней	Улучшение частоты и консистенции стула у женщин [41]	В2
Лактулоза	С	10–60 мл 1–2 раза в день, 3–12 недель	Улучшение частоты и консистенции стула [42]	В2
Инулин	СРЖ	4 г 3 раза в день, 28 дней	Улучшение частоты стула [43]	В2

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; ФПП — функциональный пищевой продукт; С — сироп; СРЖ — саше для разведения в жидкости.

Таблица 8. Препараты, рекомендованные для профилактики инфекционной диареи у взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	К	5×10^9 КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула) 1–2 раза в день, 5 дней до + весь период путешествия	Снижение риска развития диареи путешественников [44]	А1

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; К — капсулы.

5.2.2. Показания к применению у детей

К показаниям для применения вышеуказанных препаратов и ФПП среди детей относятся лечение острой диареи (включая острый гастроэнтерит и острые кишечные инфекции), профилактика антибиотико-ассоциированной диареи (включая инфекцию *C. difficile*), улучшение исходов эрадикации инфекции *H. pylori*, профилактика инфекционных заболеваний и функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля у здоровых детей, а также у детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом [53–68]. Сводные данные для конкретных показаний представлены в таблицах 12–16.

Таблица 9. Препараты и функциональные пищевые продукты, рекомендованные для профилактики функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля у здоровых взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* CNCM I-2494 (DN-173 010), Bioregularis	ФПП	≥ 1,25 × 10^{10} КОЕ (**Актибио**, 125 г) 2 раза в день, 28 дней	Улучшение качества жизни (HRQoL), уменьшение выраженности вздутия живота, нормализация частоты стула у здоровых женщин [45]	B2
		3,4 × 10^{7} КОЕ* (**Актибио**, 125 г) 2 раза в день, 28 дней	Снижение выраженности метеоризма у здоровых при включении в их рацион богатых растительными волокнами продуктов [46]	B4
Метаболиты *B. subtilis* SA44 + полифруктозаны	К	5/400 мг (**Бактимунал**, 1 капсула) 2 раза в день, 28 дней	Уменьшение выраженности диспепсии, абдоминальной боли и диареи (GSRS) и выраженности астении (ШАС) у пациентов, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме [47]	B4

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; ФПП — функциональный пищевой продукт; HRQoL — опросник «Health-related quality of life»; GSRS — опросник «Gastrointestinal Symptom Rating Scale»; ШАС — шкала астенического состояния; * — различное количество КОЕ в ФПП обусловлено различием методов для их подсчета.

Таблица 10. Препараты, рекомендованные для лечения заболеваний печени у взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Лактулоза	С	15–30 мл 2 раза в день, далее — индивидуально	Снижение выраженности печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени [48]	B1
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	К	5 × 10^{9} КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула) 2 раза в день, 3 месяца	Улучшение гемодинамических и лабораторных показателей (СРБ, сывороточных альбумина, ЩФ, ГГТ, натрия и количества тромбоцитов), снижение значения шкалы Чайлда — Пью, снижение тяжести асцита и печеночной энцефалопатии у пациентов с циррозом печени (класс В или С по Чайлду — Пью) [49]	B2
Метаболиты *B. subtilis* SA44 + полифруктозаны	К	5/400 мг (**Бактимунал**, 1 капсула) 2 раза в день, 6 недель	Уменьшение выраженности ощущения тяжести в правом подреберье, снижение уровня АЛТ и гликемии натощак, улучшение липидного профиля у пациентов с МАЖБП [50]	B3

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; С — сироп; К — капсула; СРБ — С-реактивный белок; ЩФ — щелочная фосфатаза; ГГТ — гамма-глутамилтранспептидаза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; МАЖБП — метаболически-ассоциированная жировая болезнь печени.

Таблица 11. Препараты, рекомендованные для улучшения исходов эрадикации синдрома избыточного бактериального роста у взрослых

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	К	5×10^{9} КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула) 2 раза в день, 3 месяца, монотерапия	Эрадикация СИБР (водородный дыхательный тест с лактулозой) у 80 % пациентов с циррозом печени (класс В и С по Чайльду — Пью) [51]	B2
		5×10^{9} КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула) 2 раза в день, на период лечения	Уменьшение риска развития НЯ и улучшение исходов лечения антибиотиками [52]	C5

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; К — капсула; СИБР — синдром избыточного бактериального роста; НЯ — нежелательные явления.

Таблица 12. Препараты, эффективные для лечения острого гастроэнтерита и острых кишечных инфекций у детей

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	СП	5×10^9 КОЕ (**Энтерол**, 1 саше-пакет) 2 раза в день, 5 дней, монотерапия	Снижение длительности диареи и уменьшение времени пребывания в стационаре при остром гастроэнтерите [53]	A1
	К, СП	5×10^9 КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула/саше-пакет) 2 раза в день, 5–10 дней, монотерапия	Сокращение длительности и тяжести симптомов ОКИ (в том числе, при амебиазе и бластоцитозе) [54, 55]	B2
Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 (DG) + ФОС 5,2 г	СФ	5×10^9 КОЕ (**Энтеролактис Фибра**, 1 флакон) 1 раз в день, 12 дней, вместе с лечением	Снижение длительности заболевания и необходимости в приеме спазмолитиков при ОКИ [56]	B2
Enterococcus faecium ENCfa-68, *Bifidobacterium longum* BB-46	К	2×10^7 КОЕ (**Бифиформ**, 1 капсула) 4 раза в день, 3–7 дней, вместе с лечением	Уменьшение продолжительности интоксикации, вялости, снижения аппетита, рвоты, метеоризма, лихорадки и диареи при ОКИ [57]	B3
Lactobacillus acidophilus NK1, NK2, NK5, NK12 + кефиран	К	10^7 КОЕ /0,4 мг (**Ацилол**, 1 капсула) 1–3 раза в день, 6–10 дней, вместе с лечением	Снижение длительности симптомов ОКИ, представленной преимущественно острым гастроэнтеритом [58]	C4

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; СП — саше-пакеты; К — капсулы; СФ — сироп во флаконах; ОКИ — острые кишечные инфекции.

Таблица 13. Препараты, эффективные для профилактики антибиотико-ассоциированной диареи у детей

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	К	5×10^9 КОЕ (**Энтерол**, 1 капсула) 2 раза в день, на протяжении терапии АБ	Профилактика ААД и *C. difficile*-ассоциированной болезни [59]	B2
Lactobacillus acidophilus (NK1, NK2, NK5, NK12) + кефиран	К	10^7 КОЕ/0,4 мг (**Ацилол**, 1 капсула) 2 раза в день, 14 дней, вместе с лечением	Профилактика ААД у госпитализированных детей [60]	B2

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; К — капсулы; АБ – антибиотики; ААД — антибиотико-ассоциированная диарея.

Таблица 14. Препараты и функциональные пищевые продукты, эффективные для улучшения исходов эрадикации инфекции *H. pylori* у детей

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	СП	5×10^9 КОЕ (**Энтерол**, 1 саше-пакет) 2 раза в день, вместе с терапией	Снижение риска развития диареи и повышение приверженности к лечению [61]	B1
Lactobacillus casei CNCM I-1518 (DN-11400), Actimunis	ФПП	1×10^{10} КОЕ (**Актимуно**, 100 мл) 1 раз в день, 14 дней, вместе с терапией	Улучшение исхода эрадикации тройной схемой [62]	B2
Lactobacillus acidophilus (NK1, NK2, NK5, NK12) + кефиран	К	10^7 КОЕ/0,4 мг (**Ацилол**, 1 капсула) 2 раза в день, 14 дней, после лечения	Уменьшение выраженности абдоминальной боли после эрадикации тройной схемой (при совместном применении с гидроксидом магния и алюминия) [63]	C2

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; К — капсулы; ФПП — функциональный пищевой продукт; СП — саше-пакет.

Таблица 15. Препараты и функциональные пищевые продукты, эффективные для профилактики инфекционных заболеваний ЖКТ и лечения функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля у детей

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Lactobacillus casei CNCM I-1518 (DN-11400), Actimunis	ФПП	1×10^{10} КОЕ (**Актимуно**, 100 мл) 1–2 раза в день, 28 дней	Снижение риска развития диареи у здоровых детей [64]	A1
Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12	КФ	1×10^{9} КОЕ (**Комплинекс Бэби** — 6 капель/0,25 г) 1 раз в день, 21 день	Снижение длительности плача и увеличение длительности сна при коликах новорожденных (ROME III) [65]	B2
Lactobacillus acidophilus LA-14, L. casei LC-11, L. paracasei Lpc-37, *L. plantarum* Lp-115, *L. rhamnosus* HN001, *L. salivarius* Ls-33, *Bifidobacterium lactis* BI-04, *B. bifidum* Bb-02/Lactis, *B. longum* Bi-05 + ФОС 500 мг	СП	**Максилак Бэби** 1 саше-пакет, 2 раза в день, 28 дней	Снижение риска рецидива тошноты, рвоты и диареи, уменьшение выраженности абдоминальной боли у детей, перенесших COVID-19 в легкой и среднетяжелой форме [66]	B3

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; ФОС — фруктоолигосахариды; ФПП — функциональный пищевой продукт; КФ — капли во флаконах; СП — саше-пакет; ROME — Римские критерии диагностики функциональных расстройств ЖКТ.

Таблица 16. Препараты, эффективные для профилактики функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля у детей с пищевой аллергией и атопическим дерматитом

Состав	ЛФ	Режим приема	Комментарий	УУР, УДД
Lactobacillus rhamnosus LGG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 + витамин B_1 + витамин B_6	ЖТ	4×10^{9} КОЕ/ 0,4 мг/0,5 мг (**Бифиформ Кидс** — 2 таблетки) 2 раза в день, 21 день	Улучшение симптомов кожных проявлений (SCORAD), снижение выраженности абдоминальной боли, отрыжки, вздутия живота, частоты дефекации и эпизодов неоформленного стула у детей с гастроинтестинальными и кожными проявлениями пищевой аллергии [67]	B2
Bifidobacterium longum Bl-05, *B. breve* Bb-03, *B. bifidum* Bb-06, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32, *L. casei* Lc-11, *L. plantarum* Lp-115, *Lactococcus lactis* Ll-23, *Streptococcus thermophilus* St-21 + ФОС 63 мг	К	**Максилак** — 1 капсула, 1 раз в день, 30 дней, вместе с лечением	Улучшение консистенции стула, регулярности дефекации и качества жизни (FLIP) у детей с атопическим дерматитом [68]	B3
Lactobacillus acidophilus LA-14, *L. casei* LC-11, *L. paracasei* Lpc-37, *L. plantarum* Lp-115, *L. rhamnosus* HN001, *L. salivarius* Ls-33, *Bifidobacterium lactis* BI-04, *B. bifidum* Bb-02/Lactis, *B. longum* Bi-05 + ФОС 500 мг	СП	**Максилак Бэби** — 1 саше-пакет, 1 раз в день, 30 дней, вместе с лечением		

Примечание: ЛФ — лекарственная форма; ЖТ — жевательные таблетки; К — капсулы; СП — саше-пакет; SCORAD — шкала «Scoring of Atopic Dermatitis»; FLIP — шкала «Flow, latch, injury, and post-feed behavior».

Таблица 17. Сводные данные о применении препаратов и функциональных пищевых продуктов, содержащих пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики, для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых

	ААД	CDI	НР	СРК	ФЗ	ИД	ФН	МАЖБП	ЦП	СИБР
Актибио				≥ 125 г 2 р./д., 28–42 д.	≥ 125 г 2 р./д., 14 д.		≥ 125 г 2 р./д., 28 д.*			
Актимуно	≥ 100 г 2 р./д., вместе с АБ + 7 д.	100 г 2 р./д., вместе с АБ + 7 д.								
Бактимунал							1 К 2 р./д., 28 д.**	1 К 2 р./д., 6 нед.		
Бифиформ			2 К 2 р./д., 14 д.	1 К 3 р./д., 14 д.						
Необиотик Лактобаланс	1 К 1 р./д., 21 д.			1 К 1 р./д., 21 д.						
Линекс Форте	1 К 2 р./д., вместе с АБ + 7 д.									
Палека				1 К 1 р./д., 30 д.						
Пробиолог	1 К 2 р./д., вместе с АБ + 7 д.									
Пробиолог-СРК				1 К 1 р./д., 42 д.						
Симбиозис Альфлорекс				1 К 1 р./д., ≥ 28 д.						
Хелинорм			1 К 2 р./д., 14 д.							
Энтерол	1 К 2–4 р./д., вместе с АБ	2 К 2 р./д., 28 д.	1 К 2 р./д., 10–14 д.	1 К 2 р./д., 28 д.		1 К 1–2 р./д., ≥ 5 д.***			1 К 2 р./д., 3 мес.	1 К 2 р./д., вместе с АБ или 3 мес.
Энтеролактис Фибра				1 Ф 1 р./д., 28 д.						
Инулин					4 г 3 р./д., 28 д.					
Лактулоза					10–60 мл 1–2 р./д., 3–12 нед.				15–30 мл 2 р./д., ≥ 1 д.	
Олиго-фруктоза		4 г 3 р./д., 30 д.								

Примечание: ААД — профилактика антибиотико-ассоциированной диареи; CDI — профилактика *C. difficile*-ассоциированной болезни; НР — улучшение исходов эрадикации инфекции *H. pylori*; СРК — лечение синдрома раздраженного кишечника; ФЗ — лечение функционального запора; ИД — профилактика инфекционной диареи; ФН — профилактика функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля; МАЖБП — лечение метаболически-ассоциированной болезни печени; ЦП — лечение цирроза печени и его осложнений; СИБР — улучшение исходов эрадикации синдрома избыточного бактериального роста; р./д. — раз в день; д., нед., мес. — дней, недель, месяцев; АБ — антибиотики; К — капсулы; Ф — флакон; * — уменьшение диспептических явлений у здоровых взрослых, улучшение переносимости богатых растительными волокнами продуктов; ** — уменьшение выраженности диспептических явлений после перенесенного COVID-19; *** — профилактика диареи путешественников.

Таблица 18. Сводные данные о применении препаратов и функциональных пищевых продуктов, содержащих пробиотики, пребиотики и синбиотики, для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей

	ОГЭ	ОКИ	ААД	НР	ФН	ИД	ПИ	АД
Актимуно				100 г 2 р./д., 14 д.		100 г 1–2 р./д., 28 д.*		
Ацилол	1 К 3 р./д., 6–10 д.	1 К 3 р./д., 6–10 д.	1 К 2 р./д., 14 д.	1 К 2 р./д., 14 д.				
Бифиформ		1 К 4 р./д., 12 д.						
Бифиформ Кидс							2 Т 2 р./д., 21 д.	
Комплинекс Бэби					6 капель (0,25 г), 1 р./д., 21 д. **			
Максилак								1 К 1 р./д., 30 д.
Максилак Бэби					1 СП 2 р./д., 28 д.***			1 СП 1 р./д., 30 д.
Энтерол	1 СП 2 р./д., 5 д.	1 К или 1 СП 2 р./д., 5–10 д.	1 К 2 р./д., на время приема АБ	1 СП 2 р./д., на время приема АБ				
Энтеролактис Фибра		1 Ф 1 р./д., 12 д.						

Примечание: ОГЭ — лечение острого гастроэнтерита; ОКИ — лечение острых кишечных инфекций; ААД — профилактика антибиотико-ассоциированной диареи; НР — улучшение исходов эрадикации инфекции *H. pylori*; ФН — профилактика функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля; ИД — профилактика инфекционной диареи; ПИ — лечение функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля при пищевой аллергии; АД — лечение функциональных нарушений гастроэнтерологического профиля при атопическом дерматите; р./д. — раз в день; д. — дней; АБ — антибиотики; К — капсулы; СП — саше-пакеты; Т — таблетка; Ф — флакон; * — снижение риска развития диареи у здоровых детей; ** — снижение длительности плача и увеличение длительности сна при коликах новорожденных; *** — уменьшение выраженности диспептических явлений после перенесенного COVID-19.

Заключение

Для профилактики и увеличения эффективности лечения пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, широко применяются пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики в составе лекарственных средств, биологически активных добавок к пище и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов. Суммарные данные об эффективности препаратов и ФПП, содержащих данных субстанции, представлены в таблицах 17 и 18.

Данные методические рекомендации разработаны для оптимизации врачебной тактики с целью предотвращения или достижения более быстрого обратного развития симптомов заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей.

Литература / References

1. *World Gastroenterology Organisation.* Probiotics and prebiotics. 2023. URL: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines
2. *Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S. J., et al.* Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3):92. DOI: 10.3390/foods8030092
3. *Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., Reimer R.A., Reid G., Verbeke K., et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687–701. DOI: 10.1038/s41575-020-0344-2
4. *Ma L., Tu H., Chen T.* Postbiotics in human health: A narrative review. *Nutrients*. 2023;15(2):291. DOI: 10.3390/nu15020291
5. *Salminen S., Collado M.C., Endo A., Hill C., Lebeer S., Quigley E.M.M., et al.* The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649–67. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6
6. *Asif A., Afzaal M., Shahid H., Saeed F., Ahmed A., Shah Y.A., et al.* Probing the functional and therapeutic properties of postbiotics in relation to their industrial application. *Food Sci Nutr*. 2023;11(8):4472–84. DOI: 10.1002/fsn3.3465

7. *Thorakkattu P., Khanashyam A.C., Shah K., Babu K.S., Mundanat A.S., Deliephan A., et al.* Postbiotics: Current trends in food and pharmaceutical industry. *Foods*. 2022;11(19):3094. DOI: 10.3390/foods11193094
8. *Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A.* Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl 1):S49–66. DOI: 10.1093/advances/nmy063
9. *Halloran K., Underwood M.A.* Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019; 135:58–65. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010
10. *Hernández-Mendoza A., González-Córdova A.F., Martínez-Porchas M.* Influence of probiotics on the animal gut microbiota and their impact on the bioavailability of toxic agents: An opinion paper. *Front Nutr*. 2022;9:870162. DOI: 10.3389/fnut.2022.870162
11. *Martin-Gallausiaux C., Marinelli L., Blottière H.M., Larraufie P., Lapaque N.* SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021;80(1):37–49. DOI: 10.1017/S0029665120006916
12. *Dicks L.M.T.* Gut bacteria and neurotransmitters. *Microorganisms*. 2022;10(9):1838. DOI: 10.3390/microorganisms10091838
13. *Barone M., D'Amico F., Brigidi P., Turroni S.* Gut microbiome-micronutrient interaction: The key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? *Biofactors*. 2022;48(2):307–14. DOI: 10.1002/biof.1835
14. *Potrykus M., Czaja-Stolc S., Stankiewicz M., Kaska Ł., Małgorzewicz S.* Intestinal microbiota as a contributor to chronic inflammation and its potential modifications. Nutrients. 2021;13(11):3839. DOI: 10.3390/nu13113839
15. *Han S., Lu Y., Xie J., Fei Y., Zheng G., Wang Z., et al.* Probiotic gastrointestinal transit and colonization after oral administration: A long journey. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:609722. DOI: 10.3389/fcimb.2021.609722
16. *Duncan S.H., Conti E., Ricci L., Walker A.W.* Links between diet, intestinal anaerobes, microbial metabolites and health. *Biomedicines*. 2023;11(5):1338. DOI: 10.3390/biomedicines11051338
17. *Valentino V., Magliulo R., Farsi D., Cotter P.D., O'Sullivan O., Ercolini D., et al.* Fermented foods, their microbiome and its potential in boosting human health. *Microb Biotechnol*. 2024;17(2):e14428. DOI: 10.1111/1751-7915.14428
18. *Roe A.L., Boyte M.E., Elkins C.A., Goldman V.S., Heimbach J., Madden E., et al.* Considerations for determining safety of probiotics: A USP perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2022;136:105266. DOI: 10.1016/j.yrtph.2022.105266
19. *Trush E.A., Poluektova E.A., Beniashvilli A.G., Shifrin O.S., Poluektov Y.M., Ivashkin V.T.* The evolution of human probiotics: Challenges and prospects. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(4):1291–9. DOI: 10.1007/s12602-019-09628-4
20. *Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., et al.* Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):3. DOI: 10.1186/s12929-018-0493-6
21. *Wang Y., Jiang Y., Deng Y., Yi C., Wang Y., Ding M., et al.* Probiotic supplements: Hope or hype? *Front Microbiol*. 2020;11:160. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00160
22. *Malagón-Rojas J.N., Mantziari A., Salminen S., Szajewska H.* Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(2):389. DOI: 10.3390/nu12020389
23. *Storr M., Stengel A.* Systematic review: Clinical evidence of probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *MMW Fortschr Med*. 2021;163(Suppl 4):19–26. (In German). DOI: 10.1007/s15006-021-9762-5
24. *Darbandi A., Banar M., Koupaei M., Afifirad R., Asadollahi P., Bafandeh E., et al.* Clinical efficacy of probiotics in prevention of infectious diseases among hospitalized patients in ICU and non-ICU wards in clinical randomized trials: A systematic review. *Health Sci Rep*. 2023;6(8):e1469. DOI: 10.1002/hsr2.1469
25. *Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Халаиджева К.Н., Соловьева С.А., Дорогун О.Б.* Клиническая эффективность современного пробиотика для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и с антибиотик-ассоциированной диареей. *Вопросы питания*. 2023;92(4):92–103. [*Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskii A.A., Khalaidzheva K.N., Solovieva S.A., Dorogun O.B.* Clinical efficacy of a modern probiotic for the correction of intestinal microflora in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea and antibiotic-associated diarrhea. *Problems of Nutrition*. 2023;92(4):92–103. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-92-103
26. *Bhalla A.* Randomized placebo-controlled, double blind, multicentric trial on efficacy and safety of Providac techsules (Lactobacillus acidophilus LA-5 and bifidobacterium BB-12) for prevention of antibiotic associated diarrhea in Indian patients. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(9):1327. DOI: 10.1177/0091270010418046
27. *Madoff S.E., Urquiaga M., Alonso C.D., Kelly C.P.* Prevention of recurrent Clostridioides difficile infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe*. 2020;61:102098. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.102098
28. *Wombwell E., Patterson M.E., Bransteitter B., Gillen L.R.* The effect of Saccharomyces boulardii primary prevention on risk of hospital-onset Clostridioides difficile infection in hospitalized patients administered antibiotics frequently associated with C. difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2512–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa808
29. *Helmy Y.A., Taha-Abdelaziz K., Hawwas H.A.E., Ghosh S., AlKafaas S.S., Moawad M.M.M., et al.* Antimicrobial resistance and recent alternatives to antibiotics for the control of bacterial pathogens with an emphasis on foodborne pathogens. *Antibiotics* (*Basel*). 2023;12(2):274. DOI: 10.3390/antibiotics12020274
30. *Parth K., Prudhivi R., Palatheeya S., Abbas S.K., Varsha K., Niharika B.V., et al.* Efficacy of Lactobacillus reuteri supplementation in eradication of *H. pylori*: A comparison study with triple drug therapy. *J Pharm Res Int*. 2021;33(52B):151–9. DOI: 10.9734/JPRI/2021/v33i52B33611
31. *Seddik H., Boutallaka H., Elkoti I., Nejjari F., Berraida R., Berrag S., et al.* Saccharomyces boulardii CNCM I-745 plus sequential therapy for Helicobacter pylori infections: A randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019l;75(5):639–45. DOI: 10.1007/s00228-019-02625-0
32. *Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Абдулхаков С.Р. и др.* Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):7–19. [*Ivashkin V.T., Ulyanin A.I., Mayev I.V., Kozlov R.S., Livzan M.A., Abdulkhakov S.R., et al.* Modern approaches to *H. pylori* eradication therapy in adults (literature review and resolution of Experts Council). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):7–19. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19
33. *Яковенко Э.П., Строкова Т.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Солуянова И.П., Васильев Н.Н.* Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68. Проспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):916–22. [*Yakovenko E.P., Strokova T.V., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Soluyanova I.P., Vasilyev N.N.* A prospective randomized comparative study of the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadrotherapy of *Helicobacter pylori* infection with the inclusion of the probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(8):916–22. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/0040366.2021.08.200996

34. *McFarland L.V., Karakan T., Karatas A.* Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101154. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101154
35. *Xie P., Luo M., Deng X., Fan J., Xiong L.* Outcome-specific efficacy of different probiotic strains and mixtures in irritable bowel syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(17):3856. DOI: 10.3390/nu15173856
36. *Chlebicz-W jcik A., li ewska K.* Probiotics, prebiotics, and synbiotics in the irritable bowel syndrome treatment: A review. *Biomolecules*. 2021;11(8):1154. DOI: 10.3390/biom11081154
37. *Ivashkin V.T., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Poluektov Y.M., Morozova M.A., Shifrin O.S., et al.* Efficacy and safety of a food supplement with standardized menthol, limonene, and gingerol content in patients with irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PloS One*. 2022;17(6):e0263880. DOI: 10.1371/journal.pone.0263880
38. *Хлынов И.Б., Хлынова Р.И., Воронова Е.И., Гаранина Е.В., Гурикова И.А., Кобзарь Т.И. и др.* Эффективность и безопасность Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 и фруктоолигосахаридов в лечении больных СРК с запором. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(6):57–62. [*Khlinov I.B., Khlynova R.I., Voronova E.I., Garanina E.V., Gurikova I.A., Kobzar T.I., et al.* Efficacy and safety of Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 and fructooligosaccharides in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6):57–62. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-57-62
39. *Ахмедов В.А., Гаус О.В.* Возможности современной пробиотической терапии в лечении пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2022;2(25):32–5. [*Akhmedov V.A., Gaus O.V.* Possibilities of modern probiotic therapy in the treatment of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022;2(25):32–5. (In Russ.)]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.005
40. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Корочанская Н.В., Полуэктова Е.А. и др.* Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):9–18. [I*vashkin V.T., Maev I.V., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Korochanskaya N.V., Poluektova E.A., et al.* Determination of probiotics prescription indications in patients with irritable bowel syndrome (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):9–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18
41. *Iancu M.A., Profir M., Roşu O.A., Ionescu R.F., Cretoiu S.M., Gaspar B.S.* Revisiting the intestinal microbiome and its role in diarrhea and constipation. *Microorganisms*. 2023;11(9):2177. DOI: 10.3390/microorganisms11092177
42. *Kang S.J., Cho Y.S., Lee T.H., Kim S.E., Ryu H.S., Kim J.W., et al.; Constipation Research Group of the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility.* Medical management of constipation in elderly patients: Systematic review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(4):495–512. DOI: 10.5056/jnm20210
43. *Rau S., Gregg A., Yaceczko S., Limketkai B.* Prebiotics and probiotics for gastrointestinal disorders. *Nutrients*. 2024;16(6):778. DOI: 10.3390/nu16060778
44. *McFarland L.V., Goh S.* Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019;27:11–19. DOI: 10.1016/j.tmaid.2018.09.007
45. *Oyarzun I., Le Nevé B., Yañez F., Xie Z., Pichaud M., Serrano-Gómez G., et al.* Human gut metatranscriptome changes induced by a fermented milk product are associated with improved tolerance to a flatulogenic diet. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;20:1632–41. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.04.001
46. *Le Nevé B., de la Torre A.M., Tap J., Derrien M., Cotillard A., Barba E., et al.* A fermented milk product with *B. lactis* CNCM I-2494 and lactic acid bacteria improves gastrointestinal comfort in response to a challenge diet rich in fermentable residues in healthy subjects. *Nutrients*. 2020;12(2):320. DOI: 10.3390/nu12020320
47. *Лапинский И.В., Серкова М.Ю., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Авалуева Е.Б.* Возможности использования метабиотика на основе метаболитов Bacillus subtilis для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский алфавит*. 2022;(35):8–14. [*Lapinskii I.V., Serkova M.Yu., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Avalueva E.B.* Metabiotic based on metabolites of Bacillus subtilis for correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome. *Medical alphabet*. 2022;(35):8–14. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-35-8-14
48. *Sahney A., Wadhawan M.* Encephalopathy in cirrhosis: Prevention and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(3):927–36. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.12.007
49. *Maslennikov R., Efremova I., Ivashkin V., Zharkova M., Poluektova E., Shirokova E., et al.* Effect of probiotics on hemodynamic changes and complications associated with cirrhosis: A pilot randomized controlled trial. *World J Hepatol*. 2022;14(8):1667–77. DOI: 10.4254/wjh.v14.i8.1667
50. *Дуданова О.П., Ларина Н.А., Шиповская А.А., Курбатова И.В.* Эффективность метабиотика Бактимунал (на основе *Bacillus subtilis*) при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;8:93–9. [*Dudanova O.P., Larina N.A., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V.* Efficacy of the Bactimunal metabiotic (based on *Bacillus subtilis*) in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;8:93–9. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-93-99
51. *Efremova I., Maslennikov R., Zharkova M., Poluektova E., Benuni N., Kotusov A., et al.* Efficacy and safety of a probiotic containing *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth in decompensated cirrhosis: Randomized, placebo-controlled study. *J Clin Med*. 2024;13(3):919. DOI: 10.3390/jcm13030919
52. *Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Абдулганиева Д.И. и др.* Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):14–34. [I*vashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I., et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice (literature review and Expert Council resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):14–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-14-34
53. *McFarland L.V., Srinivasan R., Setty R.P., Ganapathy S., Bavdekar A., Mitra M., et al.* Specific probiotics for the treatment of pediatric acute gastroenteritis in India: A systematic review and meta-analysis. *JPGN Rep*. 2021;2(3):e079. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000079
54. *Fu H., Li J., Xu X., Xia C., Pan Y.* Effectiveness and safety of Saccharomyces boulardii for the treatment of acute gastroenteritis in the pediatric population: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:6234858. DOI: 10.1155/2022/6234858
55. *Zanza C., Romenskaya T., Longhitano Y., Piccolella F., Racca F., Tassi M.F., et al.* Probiotic bacterial application in pediatric critical illness as coadjuvants of therapy.

Medicina (*Kaunas*). 2021;57(8):781. DOI: 10.3390/medicina57080781
56. *Сутовская Д.В., Литвинов Д.И.* Эффективность применения синбиотика в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2023;26(6):426–9. [*Sutovskaya D.V., Litvinov D.I.* The effectiveness of the use of synbiotics in the complex therapy of acute intestinal infections in children. *Russian Pediatric Journal*. 2023;26(6):426–9. (In Russ.)]. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-6-426-429
57. *Новокшонов А.А., Соколова Н.В., Галеева Е.В., Крапивина И.В., Портных О.Ю.* Пробиотик Бифиформ® – альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2003;3:36–40. [*Novokshonov A.A., Sokolova N.V., Galeyeva Ye.V., Krapivina I.V., Portnykh O.Yu.* Probiotic Bifiform® is an alternative to etiotropic antibiotic and chemotherapy for acute intestinal infections in children. *Children Infections*. 2003;3:36–40. (In Russ.)].
58. *Феклисова Л.В.* Результаты применения пробиотика Ацилол у детей с различной инфекционной патологией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2008;87(6):87–91. [*Feklisova L.V.* Results of using the probiotic Acipol in children with various infectious pathologies. *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2008;87(6):87–91. (In Russ.)].
59. *Al Sharaby A., Abugoukh T.M., Ahmed W., Ahmed S., Elshaikh A.O.* Do probiotics prevent Clostridium difficile-associated diarrhea? Cureus. 2022;14(8):e27624. DOI: 10.7759/cureus.27624
60. *Кладова О.В., Ивашкина Н.Ю., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Учайкин В.Ф., Русакова В.Д. и др.* Профилактическая и терапевтическая эффективность Ацилола при антибиотико-ассоциированной диареи у детей. *Детские инфекции.*2009;8(1):44–7. [*Kladova O.V., Ivashkina N.Yu., Shuster A.M., Martyanov V.A., Uchajkin V.F., Rusakova V.D., et al.* Preventive and therapeutic effectiveness of Acipole® in case of antibiotic-associated diarrhea in children. *Children Infections*. 2009;8(1):44–7. (In Russ.)].
61. *Liu L.H., Han B., Tao J., Zhang K., Wang X.K., Wang W.Y.* The effect of Saccharomyces boulardii supplementation on *Helicobacter pylori* eradication in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):878. DOI: 10.1186/s12879-023-08896-4
62. *Melit L.E., Mărginean C.O., Săsăran M.O.* The challenges of eradicating pediatric *Helicobacter pylori* infection in the era of probiotics. *Children* (*Basel*). 2022;9(6):795. DOI: 10.3390/children9060795
63. *Гурова М.М.* Применение пробиотических препаратов для оптимизации лечения хронических гастродуоденитов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010;89(2):81–5. [*Gurova M.M.* The use of probiotic preparations to optimize the treatment of chronic gastroduodenitis. *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2010;89(2):81–5. (In Russ.)].
64. *Collinson S., Deans A., Padua-Zamora A., Gregorio G.V., Li C., Dans L.F., et al.* Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2020;12(12):CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub4
65. *Chen K., Zhang G., Xie H., You L., Li H., Zhang Y., et al.* Efficacy of Bifidobacterium animalis subsp. lactis, BB-12® on infant colic – a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2021;12(6):531–40. DOI: 10.3920/BM2020.0233
66. *Новикова В.П., Полунина А.В., Баннова С.Л., Балашов А.Л., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. и др.* Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и в постковидный период. Роль синбиотика в коррекции клинических симптомов, кишечной микробиоты и проницаемости кишечной стенки. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(3):283–9. [*Novikova V.P., Polunina A.V., Bannova S.L., Balashov A.L., Dudurich V.V., Danilov L.G., et al.* Gastrointestinal tract in children with novel coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome. The role of synbiotics for improving clinical symptoms, gut microbiota, and intestinal permeability. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(3):283–9. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-10
67. *Воробьева О.А., Ших Е.В., Дроздов В.Н., Ших Н.В.* Результаты применения комбинированного пробиотика (*Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium animalis* spp. lactis BB-12) у детей с гастроинтестинальными и кожными проявлениями пищевой аллергии. *Вопросы питания*. 2023;92(3):79–86. [*Vorobieva O.A., Shikh E.V., Drozdov V.N., Shikh N.V.* The results of the use of a combined probiotic (*Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* spp. lactis BB-12) in children with gastrointestinal and skin manifestations of food allergy. *Voprosy pitaniia* [*Problems of Nutrition*]. 2023;92(3):79–86. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-3-79-86
68. *Макарова С.Г., Емельяшенков Е.Е., Фисенко А.П., Ерешко О.А., Гордеева И.Г., Ясаков Д.С. и др.* Синбиотики в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(6):16–25. [*Makarova S.G., Emelyashenkov E.E., Fisenko A.P., Ereshko O.A., Gordeeva I.G., Yasakov D.S., et al.* Synbiotics in complex therapy for atopic dermatitis and food allergy in children. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(6):16–25. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-

Сведения об авторах

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); главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Горелов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства

Information about the authors

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); Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Aleksandr V. Gorelov – Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Pediatrics, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Deputy Director for Research, Central

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.
Контактная информация: gorelov_a_v@staff.sechenov.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9257-0171

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный терапевт Республики Татарстан Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7069-2725

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.alexeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1724-9980

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9134-931X

Захарова Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 79166020368@yandex.ru;
125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4200-4598

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

Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor).
Contact information: gorelov_a_v@staff.sechenov.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9257-0171

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Chief Internal Medicine Specialist of the Republic of Tatarstan.
Contact information: diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7069-2725

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.alexeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1724-9980

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutritional Medicine, Saint Petersburg State University; Chief Gastroenterologist of the North-Western Federal District.
Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199226, St. Petersburg, Korablestroiteley str., 20, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9134-931X

Irina N. Zakharova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: 79166020368@yandex.ru;
125373, Moscow, Geroyev Panfilovtsev str., 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4200-4598

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

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5699-541X

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5699-541X

Ивашкина Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: akliha@bk.ru;
127473, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0847-9234

Natalia Y. Ivashkina — Dr. Sci. (Med.); Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
Contact information: akliha@bk.ru;
127473, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0847-9234

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Краснодарского края Российской Федерации.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5538-9418

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; Chief Gastroenterologist of the Krasnodar Territory.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5538-9418

Маммаев Сулейман Нураттинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Кавказского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8898-8831

Suleiman N. Mammaev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy N 1, Dagestan State Medical University; Chief Gastroenterologist of the North Caucasian Federal District.
Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, Makhachkala, Lenina sq., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8898-8831

Николаева Светлана Викторовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.
Контактная информация: nikolaeva008@list.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3880-8112

Svetlana V. Nikolaeva — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Infection Division, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor).
Contact information: nikolaeva008@list.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3880-8112

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, руководитель Координационно-аналитического центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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/0000-0003-1312-120X

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 of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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/0000-0003-1312-120X

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

Усенко Денис Валериевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.
Контактная информация: dusenko@rambler.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5232-7337

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

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

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

Бережная Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: berezhnaya-irina26@yandex.ru;
125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5684-7575

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology 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

Denis V. Usenko — Dr. Sci. (Med.), Docent, Leading Researcher of the Clinical Infection Division, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor).
Contact information: dusenko@rambler.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5232-7337

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

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, 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

Irina V. Berezhnaya — Cand. Sci. (Med.); Associate Professor of the Department of Pediatrics with a Course of Outpatient Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: berezhnaya-irina26@yandex.ru;
125373, Moscow, Geroyev Panfilovtsev str., 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5684-7575

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент 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: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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

Сугян Наринэ Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: narine6969@mail.ru;
125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2861-5619

Narine G. Sugian — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: narine6969@mail.ru;
125373, Moscow, Geroyev Panfilovtsev str., 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2861-5619

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

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5506-5555

Поступила: 06.05.2024 Принята: 28.06.2024 Опубликована: 30.08.2024
Submitted: 06.05.2024 Accepted: 28.06.2024 Published: 30.08.2024

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312
UDC 615.241+[663.18:613.292]

CC BY NC ND

Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics and Functional Foods Enriched with Them for the Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children

Vladimir T. Ivashkin[1], Aleksandr V. Gorelov[1,2], Diana I. Abdulganieva[3], Olga P. Alekseeva[4], Sergei A. Alekseenko[5], Andrey Yu. Baranovsky[6], Irina N. Zakharova[7], Oxana Yu. Zolnikova[1], Konstantin V. Ivashkin[1], Natalia Yu. Ivashkina[8], Natalia V. Korochanskaya[9], Suleiman N. Mammaev[10], Svetlana V. Nikolaeva[2], Elena A. Poluektova[1], Alexander S. Trukhmanov[1], Denis V. Usenko[2], Igor B. Khlynov[11], Vladislav V. Tsukanov[12], Oleg S. Shifrin[1], Irina V. Berezhnaya[7], Tatiana L. Lapina[1], Roman V. Maslennikov[1], Narine G. Sugian[7], Anatoly I. Ulyanin[1]*

[1] *Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation*
[2] *Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor), Moscow, Russian Federation*
[3] *Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation*
[4] *Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation*
[5] *Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation*
[6] *Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation*
[7] *Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation*
[8] *Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation*
[9] *Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation*
[10] *Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation*
[11] *Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation*
[12] *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, Krasnoyarsk, Russian Federation*

Aim: to optimize outcomes of the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children.
Key points. The Methodological Guidelines contain sections on the terminology, classification, mechanisms of action, requirements for sale in the Russian Federation, requirements for proving the efficacy and safety of probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics, as well as functional foods enriched with them. An overview of relevant data allowing to include these drugs and products in the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children is presented.
Conclusion. The clinical efficacy of probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics depends on the specificity and quantity of their components, the dosage form, the regimen and duration of treatment. Products and functional foods with proven efficacy and safety are recommended for the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults and children.
Keywords: probiotic, prebiotic, synbiotic, metabiotic, functional food, diarrhea, *C. difficile*, *H. pylori*, IBS, SIBO, constipation, dyspepsia, MAFLD, liver cirrhosis, acute gastroenteritis, AGI, atopic dermatitis, food allergy, infection
Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Ivashkin V.T., Gorelov A.V., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Baranovsky A.Yu., Zakharova I.N., Zolnikova O.Yu., Ivashkin K.V., Ivashkina N.Yu., Korochanskaya N.V., Mammaev S.N., Nikolaeva S.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., Usenko D.V., Khlynov I.B., Tsukanov V.V., Shifrin O.S., Berezhnaya I.V., Lapina T.L., Maslennikov R.V., Sugian N.G., Ulyanin A.I. Methodological Guidelines of the Scientific Community for Human Microbiome Research (CHMR) and the Russian Gastroenterology Association (RGA) on the Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Metabiotics and Functional Foods Enriched with Them for the Treatment and Prevention of Gastrointestinal Diseases in Adults and Children. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024. https://doi. org/10.22416/1382-4376-2024-117-312

Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей

В.Т. Ивашкин[1], А.В. Горелов[1,2], Д.И. Абдулганиева[3], О.П. Алексеева[4], С.А. Алексеенко[5], А.Ю. Барановский[6], И.Н. Захарова[7], О.Ю. Зольникова[1], К.В. Ивашкин[1], Н.Ю. Ивашкина[8], Н.В. Корочанская[9], С.Н. Маммаев[10], С.В. Николаева[2], Е.А. Полуэктова[1], А.С. Трухманов[1], Д.В. Усенко[2], И.Б. Хлынов[11], В.В. Цуканов[12], О.С. Шифрин[1], И.В. Бережная[7], Т.Л. Лапина[1], Р.В. Масленников[1], Н.Г. Сугян[7], А.И. Ульянин[1]*

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

[2] *ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Российская Федерация*

[3] *ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Российская Федерация*

[4] *ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Российская Федерация*

[5] *ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Хабаровск, Российская Федерация*

[6] *ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация*

[7] *ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

[8] *ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация*

[9] *ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Российская Федерация*

[10] *ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация*

[11] *ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Российская Федерация*

[12] *ФБГНУ «Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук"», обособленное подразделение НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск, Российская Федерация*

Цель: оптимизировать результаты лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей.

Основное содержание. В методических рекомендациях представлены разделы, посвященные терминологии, классификации, механизмам действия, требованиям к реализации на территории Российской Федерации, требованиям к доказательству эффективности и безопасности пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков, а также обогащенных ими функциональных пищевых продуктов. Представлен обзор актуальных данных, позволяющих включать данные препараты и продукты в схемы лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей.

Заключение. Клиническая эффективность пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и метабиотиков зависит от специфичности и количества входящих в их состав компонентов, формы выпуска, режима и длительности приема. Доказавшие свою эффективность и безопасность препараты и функциональные пищевые продукты рекомендованы к применению для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей.

Ключевые слова: пробиотик, пребиотик, синбиотик, метабиотик, функциональный пищевой продукт, диарея, *C. difficile*, *H. pylori*, СРК, СИБР, запор, диспепсия, МАЖБП, цирроз печени, острый гастроэнтерит, ОКИ, атопический дерматит, пищевая аллергия, инфекция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Горелов А.В., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Барановский А.Ю., Захарова И.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкин К.В., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Николаева С.В., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Усенко Д.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Бережная И.В., Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Сугян Н.Г., Ульянин А.И. Методические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков, метабиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых и детей. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024. https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-117-312

1. Definitions

Probiotics — live microorganisms that benefit the health of the host when administered in adequate quantities [1].

Prebiotics — substances that are not digested by human digestive enzymes but are fermented by the intestinal microbiota, leading to specific changes in the composition and/or activity of the gastrointestinal microbiota, thus benefiting the health of the host [2].

Synbiotics — products containing probiotic strains and prebiotic substances with both probiotic and prebiotic properties [3].

Metabiotics — structural components of probiotic microorganisms, in combination with their metabolites and/or signaling molecules, that can optimize the host's physiological functions, metabolism, and behavioral responses associated with the symbiotic microbiota [4, 5].

2. Classification

Probiotic microorganisms are identified at the genus, species, and strain level, which has an alphabetic, numeric, or alphanumeric designation (e.g., *Lactobacillus casei Actimunis*, *Bifidobacterium longum* 35624, *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745). In systematic reviews, probiotics are often divided into single-strain (containing only one microbial strain) and multistrain (containing two or more strains) products. However, this classification lacks clinical significance, because the claimed effects of a particular probiotic product must be confirmed by appropriate clinical trials, regardless of the number of strains. The classification of probiotics by their scope is also conditional. For example, probiotic compounds that have a positive effect on the psychoemotional status are conventionally referred to as "psychobiotics", and those that can increase life expectancy are referred to as "gerobiotics".

The most important groups of prebiotics include fructans (inulin and fructooligosaccharides), oligosaccharides (e.g., starch monomers), and galactooligosaccharides. Food fibers have similar properties to prebiotics; however, they are traditionally classified as a separate subgroup [2].

Synbiotics are divided into synergistic and complementary products, depending on the properties of their prebiotic component. Synergistic synbiotics contain a prebiotic substrate, which stimulates the reproduction and activity of the predominantly probiotic microorganisms included in its composition. Complementary synbiotics contain probiotic and prebiotic components that benefit the human body independently [3].

The classification of metabiotics is conditional and based on their structural properties. Metabiotics include inactivated microbial cells, components of the bacterial cell wall (including lipopolysaccharides, peptidoglycans and their derivatives), and microbial metabolites: short-chain fatty acids (acetate, propionate, butyrate), bacteriocins, enzymes, branched-chain amino acids, carbohydrates (e.g., teichoic acids), organic acids, vitamins, and other molecules. The most commonly used metabiotics are inactivated microbial cells of probiotic strains [6, 7].

3. Mechanism of action

3.1. Mechanisms of action of probiotics

Despite the significant diversity and widespread use of probiotic strains, their mechanisms of action are not fully understood. The functions of probiotics are much similar to those of normal human intestinal microbiota, but their effect may vary depending on the genus, species and strain. The main mechanisms of action and functions of probiotics are presented below.

Maintenance of colonization resistance

Colonization resistance is due to the ability of probiotic strains to prevent colonization of the gastrointestinal (GI) tract by opportunistic and pathogenic microorganisms through inhibition of their activity and ability to reproduce due to competition for nutrients, as well as through the synthesis of a number of antibacterial metabolites active against pathogenic bacteria (organic acids, bacteriocins, amines, etc.) [8].

Metabolism of nutrients, endogenous and exogenous molecules

In the intestinal lumen, probiotics metabolize nutrients (e.g., plant fibers) and some other substances (e.g., primary bile acids and lactate) due to the presence of specific enzymes not found in humans. Examples of such enzymes are β-galactosidase (hydrolyzes β-galactosides into

monosaccharides) and bile salt hydrolase (involved in the deconjugation of bile acids and their salts) [9].

Some probiotic strains are able to metabolize xenobiotics, exogenous chemicals that are foreign to the human body and not part of its metabolism. These include pesticides, synthetic dyes, medicinal products, and other chemical agents [10].

Production of metabolites necessary for the host organism

During their life, probiotic strains synthesize metabolites that enter the systemic circulation and participate in the host's homeostasis. Most importantly, these metabolites include short-chain fatty acids (SCFAs) (acetate, propionate and butyrate), which support the regulation of energy homeostasis (especially in colonocytes) and serve as signaling molecules for the cells of the immune system, determining their differentiation and anti-inflammatory activity [11]. Living probiotic microorganisms also produce various mediators: dopamine (involved in motivation and behavioral reactions, a precursor of norepinephrine and epinephrine), norepinephrine (regulates the processes in the central nervous system (CNS) responsible for waking, memory, learning and attention), serotonin (regulates gastrointestinal secretion and peristalsis, vasoconstriction and psychoemotional status), gamma-aminobutyric acid (the main inhibitory neurotransmitter in the CNS), acetylcholine (the main mediator in the cholinergic nervous pathways), and histamine (a mediator of histamine receptors in the cells of the CNS, GI organs, cardiovascular, respiratory, and immune systems) [12].

In addition, probiotics synthesize metabolites essential for the host, such as tryptophan (essential amino acid, a precursor of serotonin) [12] and B vitamins, which serve as co-enzymes of many biochemical processes in the human body: riboflavin (vitamin B_2), cobalamin (vitamin B_{12}) and folic acid [13].

Regulation of local and adaptive immune response

The interaction of the components of probiotic bacteria with immunocompetent host cells directly or indirectly activates local and systemic anti-inflammatory immune response by stimulating the synthesis of anti-inflammatory cytokines (mainly interleukin-4 and interleukin-10). Adequate levels of anti-inflammatory cytokines determine the direction of differentiation of regulatory immune cells (primarily regulatory T lymphocytes), which is manifested by inhibition of pro-inflammatory reactions and maintenance of the anti-inflammatory immune response [14].

Due to the above mechanisms, probiotics can have an effect on almost all human organs and systems. However, probiotic microorganisms are not able to colonize the human GI tract sustainably, so the development of these effects is largely determined by the time of exposure to probiotics and their activity in the colon [15].

3.2. Mechanisms of action of prebiotics

Prebiotics can change the composition and functions of the intestinal microbiota by selectively stimulating the growth and reproduction of certain species of bacteria, acting as food substrates for them [16]. For example, fructooligosaccharides and galactooligosaccharides are metabolized mainly by organisms of the genera *Actinobacteria, Bacteroidetes* and *Firmicutes*, and starch and fructans are fermented by bacteria of the genera *Bifidobacterium* and *Ruminococcus*. Bacterial metabolism in the colon results in the production of SCFAs, low molecular weight compounds (e.g., methane, hydrogen sulfide, sulfides), and other metabolites serving as food substrates for other microorganisms [17]. Prebiotic components of synergistic synbiotics selectively stimulate the growth and reproduction of the probiotic strains included in the composition [3].

Fermentation of prebiotics by commensal bacteria also results in the production of acids that reduce the colonic pH thus affecting the composition and function of the intestinal microbiota (for example, the amount of *Bacteroides* organisms and butyrate production are stimulated by *Firmicutes* bacteria) [2, 3].

3.3. Mechanism of action of metabiotics

The total number of potential metabiotics and their mechanisms of action are not fully understood. Acting as effector molecules, metabiotics exert local and systemic effects due to mechanisms similar to those of probiotics. For example, SCFAs and bacterial cell components influence colonic immune cells and regulate local and systemic immune responses, and bacteriocins maintain colonization resistance and inhibit intercellular communication of pathogens. Metabiotics containing bacterial enzymes also have a metabolic function similar to that of probiotics. Bacterial metabolites included in metabiotics (e.g., branched-chain polysaccharides, organic acids, peptides, folates) can act as food substrates for some commensal microorganisms and affect their reproduction and activity, which is typical for prebiotics [4, 5].

Some metabiotics can act as metabolic and signaling molecules, precursors or co-factors of

bioactive compounds that directly affect physiological processes in the human body (e.g., neurotransmitters of microbial origin) [6].

4. Requirements for probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics

4.1. Legal requirements for circulation in the Russian Federation

Probiotics and metabiotics can be authorized in the Russian Federation as dietary supplements (DSs) and medicinal products (MPs) in accordance with the legislation of the Russian Federation. The only prebiotic that can be authorized as a medicinal product is lactulose. Synbiotics and other prebiotics, in accordance with the legislation, can be authorized in the Russian Federation only as a dietary supplement. All synbiotic components declared to be biologically active substances are subject to proper marketing authorization.

The safety of probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics should meet the strict microbiological standards of the "Uniform sanitary epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary epidemiological surveillance" controlled by Rospotrebnadzor.

Dietary supplements (DSs) are natural and/or identical (to natural) biologically active substances, as well as probiotic microorganisms, intended for administration with food or addition to foods.

Marketing authorization of probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics as dietary supplements includes three main stages:

- sample testing;
- expert examination of documentation;
- preparation of a state marketing authorization certificate.

These substances must be studied to confirm their safety and the presence of the declared components. Sale of probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics in the Russian Federation and the Eurasian Economic Union (EAEU) as dietary supplements is allowed if they conform to the hygienic food safety requirements established in Appendices 1–3 of the Technical Regulations of the Customs Union "On food safety" (TR CU 021/2011 with 2019 addenda). In accordance with Appendix 7 of these regulations, the manufacture (production) of DSs must not use microorganisms that cause diseases or can transmit or mediate the transmission of antibiotic resistance genes, including:

– spore-forming aerobic and anaerobic microorganisms (including representatives of the genera *Bacillus and Clostridium*);
– microorganisms of the genera *Escherichia, Enterococcus* and *Corynebacterium*;
– microorganisms with hemolytic activity;
– non-spore-forming microorganisms isolated from animals and birds and not typical for normal human microbiota;
– viable yeast and yeast-like fungi (including representatives of the genus *Candida*, actinomycetes, streptomycetes, all genera and species of microscopic mold fungi).

In addition, the hygienic requirements for food safety and nutritional value specified in the Sanitary Epidemiological Rules and Regulations 2.3.2.2340-08 must be met.

After testing samples, a decision on the state marketing authorization of the DS is made and recorded in the Unified Register of State Marketing Authorization Certificates, which is controlled by the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor).

To prevent actions that mislead consumers, Rospotrebnadzor has approved a "System of voluntary certification of dietary supplements, food additives, and food products obtained from genetically modified sources" and entered it into the Unified Register of Voluntary Certification Systems (VCSs). This system serves to confirm the quality of products in accordance with Sanitary Epidemiological Rules and Regulations 2.3.2.1290-03 "Hygienic requirements for the organization of manufacture and circulation of dietary supplements (DSs)". The VCS for probiotics, prebiotics and metabiotics authorized as dietary supplements confirms the efficacy and conformity of the substance properties declared by the manufacturer or importer. Application on the label of the dietary supplement (and/or the consumer (secondary) packaging of the dietary supplement, instruction for use, package insert, etc.) of information on the efficacy of the probiotic or prebiotic as a dietary supplement is possible only after the voluntary certification of the dietary supplement and the issue of such certificate of conformity.

When probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics are authorized as dietary supplements in the Russian Federation, the information on the label must include:

– *inscription "dietary supplement";*
– *name: DS;*
– *inscription "not a medicinal product";*
– *composition (with excipients);*
– *information on the presentation and packaging;*

– scope of use, specifying which dietary biologically active substances are provided by the DS;
– percentage of the adequate intake;
– dosage;
– recommendations for use;
– contraindications;
– storage conditions, shelf life;
– information about the possibility of sale in pharmacies and specialized stores or food store departments selling dietary products;
– production specification number (for domestic dietary supplements);
– name of the manufacturing organization and its legal address (for products imported into the Russian Federation, the country of origin and the name of the manufacturing company);
– number and date of the certificate of state marketing authorization;
– details and contact phone number of the organization authorized to accept complaints from consumers.

According to Decree No. 886 of the Government of the Russian Federation dated May 31, 2023 "On approval of the rules for labeling dietary supplements with means of identification and specifics of the implementation of the State Information System for monitoring the circulation of goods subject to mandatory labeling with means of identification with respect to dietary supplements", all dietary supplements are subject to additional registration in the national labeling system "Chestny ZNAK"("Honest SIGN") to prevent the distribution of substandard and counterfeit products. This measure is strictly mandatory for all dietary supplements from September 1, 2025, and its implementation is monitored by Rospotrebnadzor.

Marketing authorization of probiotics and metabiotics as medicinal products is carried out in accordance with the requirements of Federal Law of the Russian Federation No. 61-ФЗ "On the circulation of medicinal products". The rules for the circulation of medicinal products defined by Order No. 403н of the Ministry of Health of the Russian Federation dated July 11, 2017 "On approval of the rules for the dispensing of medicinal products for human use, including immunobiological medicinal products, by pharmacies and individual entrepreneurs licensed for pharmaceutical activities" are applicable to probiotics and metabiotics authorized as medicinal products.

In the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, probiotics and metabiotics are defined as a single class of products: metabiotics are regarded as a type of probiotics. These products are identified as immunobiological medicinal products that contain live or inactivated non-pathogenic microorganisms (eubiotics), which antagonize pathogenic and opportunistic bacteria, as well as their metabolic products or growth factors for normal microbiota (prebiotics) and their rational combinations with each other (synbiotics). The above products must meet the pharmacopoeial requirements for obtaining a production strain and its seed material for the formation of production biomass, as well as the product quality requirements for the specific dosage form.

A probiotic or metabiotic authorized as a medicinal product must be classified into a certain pharmacotherapeutic group (e.g., a probiotic, eubiotic, anti-diarrheal agent, probiotic or eubiotic from the group of medical immunobiological products (MIBP probiotic or MIBP eubiotic), other immunomodulators, etc.) and according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. Probiotics authorized as medicinal products in the Russian Federation have the following ATC codes: *Saccharomyces Boulardii* – A07FA02; Antidiarrheal microorganisms – A07FA; *Lactobacillus* – G01AX14; Lactic acid producing organisms – A07FA01; Lactic acid producing organisms, combinations – A07FA51; Other immunomodulators – L03A. Metabiotics authorized as medicinal products belong to the following ATC categories: Antidiarrheal microorganisms (A07FA), Immunostimulants based on bacterial lysates (R07AX), Leukopoietic stimulator (V03AF) and Other immunomodulators (L03, L03A). Some of the products authorized as medicinal products may have the same composition, but different ATC codes and pharmacotherapeutic groups.

4.2. Legal requirements for the circulation of functional foods enriched with probiotics, prebiotics or synbiotics

A functional food (FF) is a food product intended for regular use in diets by all age groups of the healthy population, reducing the risk of nutrition-related diseases, preserving and improving health due to the presence of physiologically functional food ingredients in its composition.

A physiologically functional food ingredient (PFFI) is a biologically active and/or physiologically valuable ingredient that is safe for health and has well-known physicochemical characteristics, properties that have been identified and scientifically justified, and recommended dietary daily allowances that can maintain and improve

health: dietary fibers, vitamins, minerals, polyunsaturated fatty acids, probiotics, prebiotics or synbiotics.

The above terms are defined in GOST R 52349-2005 dated July 01, 2006 "Food products. Functional food products. Terms and definitions (with Amendment No. 1)" (GOST — Russian National Standard). It should be noted that in this document, metabiotics are not included in the list of PFFIs as a separate nomenclature.

The proper quality and safety of FFs for children and adults is ensured by the general requirements for food products specified in Federal Law No. 29-ФЗ "On the quality and safety of food products" dated January 2, 2000, and Federal Law No. 47-ФЗ "On amendments to the Federal Law "On the quality and safety of food products"" dated March 1, 2020.

However, in the Russian Federation, the status of FFs is not strictly regulated, despite the adopted state standards GOST R 55577-2013 and GOST R 54059-2010, which define functional products. GOST R 55577-2013 contains requirements for confirming that the efficacy of FFs has been "demonstrated using approved methods of evidence-based medicine", but without references to approving regulations. Appendices A and B to the above GOST contain acceptable phrases for describing the effects of an FF in the product information (in the composition section), but do not specify requirements for confirming these effects.

GOST R 54059-2010 approves the classification of PFFIs based on their effects on the human body. According to the proposed classification, a PFFI can be classified into multiple effect classes (for example, maintenance of the immune system and maintenance of gastrointestinal function). Citing this GOST, the manufacturer can describe these properties in the product information on the consumer packaging of the FF.

Thus, the legal regulation of the FF market requires improvement in view of the absence of a comprehensive regulation of the circulation and control of the therapeutic efficacy of FFs and PFFIs.

4.3. Clinical efficacy and safety assessment requirements

Microbial strains are not specified for some probiotics, synbiotics and metabiotics (DSs, MPs, and FFs), therefore the expected efficacy and safety of such products are not guaranteed. The name of the strains in some formulations may be hidden at the discretion of the manufacturer, however, such products must have their efficacy and safety confirmed in clinical studies (the trade name must be specified).

At the discretion of the manufacturer, auxiliary active substances (e.g., vitamins, minerals, nutraceutical components) may be included in the composition of probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics. In this case, the efficacy and safety of such formulations should be proven in separate clinical studies.

4.3.1. Efficacy and safety of probiotics

The clinical efficacy of a probiotic is determined by its strain specificity, the number of microorganisms in the single and daily dose, as well as the dosage form and duration of use.

Strain specificity is the most important characteristic of probiotics, determining their functional potential resulting from the presence of probiotic microorganisms.

The optimal dose of a probiotic is determined by the survival of a sufficient number of microbial colony-forming units (CFUs) for a clinical effect to develop after the product passes through the aggressive environment of the upper GI tract [18]. A screening tool for determining the survival of probiotic strains is testing *in vitro* with simulation of the proximal GI tract environment with its high acidity, activity of digestive enzymes and bile acid salts, partial pressure of oxygen, and temperature. Various dosage forms are used to ensure preservation and achievement of predominant release of probiotic strains in the colon, with the most effective being capsules and microcapsules made of synthetic, semisynthetic or natural polymers. Also, the efficacy of probiotics depends on the sustained viability of the strains in the specified amount until the expiry date of the product. In the latest generation of probiotics, probiotic strains can be found inside the capsule in the form of biofilms — this form increases the shelf life of the product and ensures the release of a sufficient amount of CFUs directly in the colon [19]. Nevertheless, the appropriate dose of a probiotic is determined by clinical studies demonstrating the expected favorable effects of the specified probiotic strains with the specified dose and dosage form [20].

Probiotics are characterized by high safety: a benefit is significantly more frequent than adverse events (AEs). Cases of cholangitis, bacteremia, fungal infection, sepsis, or endocarditis have been reported in patients with immunodeficiency, but the risk of these adverse effects is low and similar to the risk of infection with strains of commensal bacteria [21].

4.3.2. Efficacy and safety of prebiotics

As with probiotics, the choice of a prebiotic should be based on the results of clinical studies demonstrating the expected beneficial effects of its use with the specified dose, dosage form (e.g., powder, syrup or component of a functional food), and duration of use.

It is assumed that no life-threatening or serious AEs can occur with prebiotics. However, the use of prebiotics can be associated with osmotic diarrhea and flatulence due to their osmotic properties and the production of gases (methane, hydrogen sulfide, carbon dioxide) as a result of fermentation by commensal colonic microorganisms. The main characteristics determining the development of these AEs are the dose of the prebiotic and the chain length of the prebiotic substance. Shorter molecules (e.g., inulin) are metabolized rapidly and predominantly in the proximal colon, whereas longer chains (e.g., food fibers and polysaccharides), on the contrary, are fermented more slowly and predominantly in the distal colon, which increases the risk of these AEs. It is assumed that the above AEs can develop even with therapeutic doses of prebiotics [2].

4.3.3. Efficacy and safety of synbiotics

Synbiotics are assessed using the same efficacy and safety criteria as for probiotics and prebiotics. The clinical effect of a synbiotic formulation should be confirmed in clinical studies, regardless of the evidence of benefits of its constituent components from individual studies.

For synergistic synbiotics, the selectivity of the prebiotic substrate towards the probiotic strains must be demonstrated. The recommended approach is to conduct clinical studies demonstrating the superiority of the effects of the synergistic synbiotic over those of its individual components. To date, there is no consensus on the need to apply this approach to complementary synbiotics [3].

4.3.4. Efficacy and safety of metabiotics

The main characteristics of the efficacy of metabiotics are the specificity of the components (including the strain specificity of inactivated microorganisms), the amount of active substances, the dosage form, and the duration of use. The efficacy and safety of metabiotics are confirmed by clinical study results (the dose and dosage form must be specified).

Inactivation of live microbial cells for the production of metabiotics is achieved by chemical or physical exposure (for example, heat treatment, ultraviolet irradiation, electric current, high pressure, organic solvents, and other approaches). To assess the safety of such metabiotics, a preliminary analysis of the genome of candidate bacteria is carried out to screen for potentially undesirable genes (which emphasizes the importance of microbial strain specificity), with subsequent confirmation of their non-viability after inactivation [6].

Metabiotics containing inactivated microorganisms are characterized by a longer shelf life and good preservation in the human GI tract, as compared with probiotic microorganisms. It is assumed that metabiotics, unlike probiotics, do not induce sepsis and infectious complications and do not promote the transfer of antibiotic resistance genes [22]. Single AEs have been reported with inactivated microorganisms in children (abdominal distension, dehydration and vomiting), and their frequency did not differ significantly from the control group of subjects who received placebo. Despite the safety of other types of metabiotics (e.g., bacterial metabolites) demonstrated in clinical studies, their potential risks have not been properly studied [4].

5. Therapeutic indications

5.1. Assessment criteria

The criteria for assessing the strength of recommendations (SoR) and the level of evidence (LoE) for the use of probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics are given in accordance with Order No. 103н of the Ministry of Health of the Russian Federation dated February 28, 2019 "On approval of the procedure and terms of the development of clinical guidelines, their revision, the standard form of clinical guidelines and requirements for their structure, the composition and scientific validity of the information included in clinical guidelines" (Table 1, Table 2).

5.2. Clinical use

Below are the indications for use and treatment regimens for probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics authorized with the appropriate doses and dosage forms, including FFs, with the marketing authorization valid in the Russian Federation at the time of preparation of these Guidelines. For the ease of prescription in clinical practice, these drugs and products are listed under non-commercial and trade names.

5.2.1. Indications for use in adults

Indications for the use of the above products and FFs in adults include the prevention of antibiotic-associated diarrhea (AAD), *C. difficile*-associated disease, improvement of *H. pylori*

Table 1. Scale for assessing the level of credibility of recommendations for methods of prevention, diagnosis, treatment, medical rehabilitation, including those based on the use of natural therapeutic factors (preventive, diagnostic, curative, rehabilitative interventions)

Level	Decoding
A	Strong recommendation (all efficacy measures (outcomes) considered are important, all studies are of high or fair methodological quality, and their conclusions on the outcomes of interest are consistent)
B	Conditional recommendation (not all efficacy measures (outcomes) considered are important, not all studies are of high or fair methodological quality, and/or their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)
C	Weak recommendation (lack of adequate quality evidence (all efficacy measures (outcomes) considered are not important, all studies are of low methodological quality and their conclusions on the outcomes of interest are not consistent)

Table 2. Scale of levels of evidence for methods of prevention, treatment, medical rehabilitation, including those based on the use of natural therapeutic factors (preventive, curative, rehabilitative interventions)

Level	Decoding
1	Systematic review of randomized clinical trials using a meta-analysis
2	Separate randomized clinical trials and systematic reviews of studies of any design, with the exception of randomized clinical trials, using a meta-analysis
3	Non-randomized comparative studies, including cohort studies
4	Non-comparative studies, case report or case series report, case-control studies
5	There is only a rationale for a mechanism of action of an intervention (preclinical studies) or expert opinion

eradication outcomes, treatment of irritable bowel syndrome, treatment of functional (chronic) constipation, prevention of infectious diarrhea and functional gastrointestinal disorders in healthy adults (including after COVID-19), treatment of liver diseases (liver cirrhosis and metabolic-associated liver disease), as well as improvement of eradication outcomes in small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) [23–52]. Summary data for specific indications are presented in Tables 3–11.

Table 3. Drugs and functional food products recommended for the prevention of antibiotic-associated diarrhea in adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	C	5×10^9 CFU (**Enterol**, 1 capsule) 2–4 times a day, not less than the duration of taking AB	Reducing the risk of AAD in outpatients and hospitalized patients [23]	A2
Lactobacillus casei CNCM I-1518 (DN-11400), Actimunis	FF	$\geq 1 \times 10^{10}$ CFU (**Actimuno**, ≥ 100 g) 2 times a day, while taking AB + 7 days after	Reducing the risk of AAD in hospitalized patients [24]	A2
Bifidobacterium longum CBT BG7, *B. lactis* CBT BL3, *B. bifidum* CBT BF3, *Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *L. rhamnosus* CBT LR5, *Streptococcus thermophilus* CBT ST3 + FOS 175 mg + vitamin C 12 mg	C	5×10^9 CFU (**Neobiotic Lactobalance**, 1 capsule) 1 per day, 21 days	Reducing the severity of diarrhea, dyspepsia and abdominal pain symptoms (GSRS) in patients with AAD [25]	B4
Lactobacillus acidophilus LA-5, *Bifidumbacterium animalis* ssp. *lactis* BB-12	C	2×10^9 CFU (**Probiologist** or **Linex Forte**, 1 capsule) 2 times a day, while taking AB + 7 days after	Reducing the duration of AAD [26]	C2

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; C — capsules; FF — functional food; AB — antibiotics; FOS — fructooligosaccharides; AAD — antibiotic-associated diarrhea; GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale questionnaire.

Table 4. Drugs and functional foods recommended for the prevention of C. difficile-associated disease in adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	C	10×10^9 CFU (**Enterol**, 2 capsules) 2 times a day, 28 days	Prevention of relapse when included in the relapse treatment regimen [27]	A2
			Prevention of first episode in hospitalized patients [28]	B4
Lactobacillus casei CNCM I-1518 (DN-11400), Actimunis	FF	1×10^{10} CFU (**Actimuno**, 100 g) 2 times a day, while taking AB + 7 days after	Prevention of the first episode in hospitalized patients taking AB [24]	A2
Oligofructose	P	4 g 3 times a day, 30 days after treatment	Prevention of recurrence of infection after treatment [29]	C3

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; C — capsules; FF — functional food; P — powder; AB — antibiotics.

Table 5. Products recommended for improvement of *H. pylori* eradication outcomes in adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
L. reuteri DSM 17648	C	1×10^{10} CFU (**Helinorm**, 1 capsule) 2 times per day, for 14 days	Improving treatment efficacy, reducing the risk of nausea, diarrhea, constipation and taste disturbance during triple eradication therapy [30]	A2
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	C	5×10^9 CFU (**Enterol**, 1 capsule) 2 times per day, for 10 days	Reducing the frequency of AEs, improving the efficacy of eradication and patient adherence to the sequential treatment regimen [31]	A2
		5×10^9 CFU (**Enterol**, 1 capsule) 2 times per day, for 14 days	Reducing the frequency of AEs, improving the efficacy of eradication and patient adherence to treatment [32]	C5
Enterococcus faecium ENCfa-68, *Bifidobacterium longum* BB-46	C	4×10^7 CFU (**Bifiform**, 2 capsules) 2 times per day, for 14 days	Improving the efficacy of eradication and adherence to treatment, reducing the risk of diarrhea, abdominal pain, flatulence and vomiting during bismuth triple therapy [33]	A2

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; C — capsules; AE — adverse event.

Table 6. Products and functional foods recommended for the treatment of irritable bowel syndrome in adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Bifidobacterium longum (infantis) 35624	C	1×10^9 CFU (**Symbiosys Alflorex**, 1 capsule) Once a day, for ≥ 28 days, monotherapy	Reducing symptom severity (IBS-SSS) in IBS patients (ROME IV) [34]	A1
Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* CNCM I-2494 (DN-173 010), Bioregularis	FF	≥ $1{,}25 \times 10^{10}$ CFU (**Actibio**, ≥ 125 g) 2 times per day, for 42 days, monotherapy	Reducing abdominal distension and improving quality of life (HRQoL), increasing the frequency of bowel movements in IBS-C patients (ROME II) [35]	B2
		≥ $1{,}25 \times 10^{10}$ CFU (**Actibio**, ≥ 125 g) 2 times per day, for 28 days, monotherapy	Reducing abdominal pain in IBS-C patients (ROME III) [35]	B2
Lactobacillus plantarum CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485, *Pediococcus acidilactici* CECT 7483	C	3×10^9 CFU (**ProbioLog IBS**, 1 capsule) Once daily, for 42 days, monotherapy	Improving quality of life (IBS-QoL) in IBS patients (ROME III) [36]	B2
Gingerol + menthol + D-limonene	C	7 mg / 80 mg / 5 mg (**Paleka**, 1 capsule) Once a day, for 30 days, together with treatment	Reducing symptom severity (7 × 7) in IBS and IBS/FD patients (ROME IV) [37]	B2
Bifidobacterium longum CBT BG7, *B. lactis* CBT BL3, *B. bifidum* CBT BF3, *Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *L. rhamnosus* CBT LR5, *Streptococcus thermophilus* CBT ST3 + FOS 175 mg + vitamin C 12 mg	C	5×10^9 CFU (**Neobiotic Lactobalance**, 1 capsule) Once a day, 21 days, monotherapy	Reducing the severity of diarrhea, dyspepsia symptoms and abdominal pain (GSRS) in patients with IBS-D (CG MoH RF) [24]	B4

End of the table 6. Products and functional foods recommended for the treatment of irritable bowel syndrome in adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 (DG) + FOS 5.2 g	SV	5×10^9 CFU (**Enterolactis Fibra**, 1 vial) Once a day, for 28 days, together with treatment	Reducing symptom severity (GSRS) in IBS-C (ROME IV) patients receiving mebeverine [38]	C4
Enterococcus faecium ENCfa-68, *Bifidobacterium longum* BB-46	C	2×10^7 CFU (**Bifiform**, 1 capsule) 3 times per day, for 14 days, together with treatment	Improving well-being (IBS-SSS and IBS-QOL) in patients with PI-IBS (CG MoH RF) [39]	C4
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	C	5×10^9 CFU (**Enterol**, 1 capsule) 2 times per day, for 28 days, monotherapy	Reducing the severity of abdominal pain and bloating, improving the quality of life in IBS patients [40]	C5

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; C — capsules; SV — syrup in vials; FF — functional food; FOS — fructooligosaccharide; IBS-C — IBS with constipation; IBS-D — IBS with diarrhea; PI-IBS — post-infectious IBS; IBS/FD — IBS in combination with functional dyspepsia; CG MoH RF — Clinical Guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation; ROME — Rome Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders; 7 × 7 — "7 × 7" questionnaire; GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale; IBS-SSS — Irritable Bowel Syndrome Severity Scoring System; IBS-QoL — Irritable Bowel Syndrome Quality of Life; HRQoL — Health-related quality of life.

Table 7. Products and functional foods for the treatment of functional (chronic) constipation in adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* CNCM I-2494 (DN-173 010), Bioregularis	FF	$\geq 1{,}2\ 5\times 10^{10}$ CFU (**Actibio**, ≥ 125 g) Once a day, for 14 days	Improving the frequency and consistency of stools in women [41]	B2
Lactulose	S	10–60 mL 1–2 times per day, for 3–12 weeks	Improving the frequency and consistency of stools [42]	B2
Inulin	SDL	4 g 3 times per day, for 28 days	Improving stool frequency [43]	B2

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; FF — functional food; S — syrup; SDL — sachets (for dilution in liquid).

Table 8. Products recommended for the prevention of infectious diarrhea in adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	C	5×10^9 CFU (**Enterol**, 1 capsule) 1–2 times per day, for 5 days prior to + the entire period of travel	Reducing the risk of travelers' diarrhea [44]	A1

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; C — capsules.

5.2.2 Indications for use in children

Indications for the use of the above products and FFs in children include the treatment of acute diarrhea (including acute gastroenteritis and acute intestinal infections), prevention of antibiotic-associated diarrhea (including C. difficile infection), improving outcomes of H. pylori eradication, prevention of infectious diseases and functional gastrointestinal disorders in healthy children, as well as in children with food allergies and atopic dermatitis [53–68]. Summary data for specific indications are presented in Tables 12–16.

Table 9. Products and functional foods recommended for the prevention of functional gastrointestinal disorders in healthy adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Bifidobacterium animalis subsp. *lactis* CNCM I-2494 (DN-173 010), Bioregularis	FF	≥ 1,25 × 10^{10} CFU (**Actibio**, 125 g) 2 times per day, for 28 days	Improving the quality of life (HRQoL), reducing the severity of abdominal distension, normalizing the frequency of stools in healthy women [45]	B2
		3,4 × 10^{7} CFU* (**Actibio**, 125 g) 2 times per day, for 28 days	Reducing the severity of flatulence in healthy people consuming foods rich in plant fiber [46]	B4
Metabolites *B. subtilis* SA44 + polyfructosans	C	5/400 mg (**Bactimunal**, 1 capsule) 2 times per day, for 28 days	Reducing the severity of dyspepsia, abdominal pain and diarrhea (GSRS) and asthenia severity (AS) in patients with mild to moderate COVID-19 [47]	B4

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; FF — functional food; S — syrup; SDL — sachet (for dilution in liquid); HRQoL — Health-related quality of life; GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale; AS — asthenia scale; * — the different CFU numbers of the FF are due to different calculation methods.

Table 10. Products recommended for the treatment of liver diseases in adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Lactulose	S	15–30 mL 2 times per day, then individually	Reducing the severity of hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis [48]	B1
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	C	5 × 10^{9} CFU (**Enterol**, 1 capsule) 2 times per day, for 3 months	Improving hemodynamic and laboratory parameters (CRP, serum albumin, ALP, GGT, sodium and platelet count), decreasing the Child — Pugh score, reducing the severity of ascites and hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis (Child — Pugh Class B or C) [49]	B2
Metabolites *B. subtilis* SA44 + polyfructosans	C	5/400 mg (**Bactimunal**, 1 capsule) 2 times per day, for 6 weeks	Reducing the severity of heaviness in the right hypochondrium, reducing ALT activity and fasting blood glucose, improving the lipid profile in patients with MAFLD [50]	B3

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; S — syrup; C — capsule; MAFLD — metabolic-associated fatty liver disease; CRP — C-reactive protein; ALP — alkaline phosphatase, GGT — gamma-glutamyltransferase; ALT — alanine aminotransferase.

Table 11. Products recommended for improving eradication outcomes in small intestinal bacterial overgrowth in adults

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	C	5×10^{9} CFU (**Enterol**, 1 capsule) 2 times per day, for 3 months, monotherapy	Eradication of SIBO (hydrogen breath test with lactulose) in 80 % of patients with liver cirrhosis (Child — Pugh Class B and C) [51]	B2
		5×10^{9} CFU (**Enterol**, 1 capsule) 2 times per day, for the treatment period	Reducing the risk of AEs and improving outcomes of antibiotic therapy [52]	C5

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; C — capsule; SIBO — small intestinal bacterial overgrowth; AE — adverse event.

Table 12. Products effective in the treatment of acute gastroenteritis and acute intestinal infections in children

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	S	5×10^9 CFU (**Enterol**, 1 sachet) 2 times per day, 5 days, monotherapy	Reducing the duration of diarrhea and hospital stay in acute gastroenteritis [53]	A1
	C, S	5×10^9 CFU (**Enterol**, 1 capsule/sachet) 2 times per day, 5–10 days, monotherapy	Reducing the duration and severity of AII symptoms (including amebiasis and blastocytosis) [54, 55]	B2
Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 (DG) + FOS 5.2 g	SV	5×10^9 CFU (**Enterolactis Fibra**, 1 vial) Once a day, 12 days, together with treatment	Reducing the duration of the disease and the need for antispasmodics in AIIs [56]	B2
Enterococcus faecium ENCfa-68, *Bifidobacterium longum* BB-46	C	2×10^7 CFU (**Bifiform**, 1 capsule) 4 times per day, for 3–7 days, together with treatment	Reducing the duration of intoxication, lethargy, decreased appetite, vomiting, flatulence, fever and diarrhea in AIIs [57]	B3
Lactobacillus acidophilus NK1, NK2, NK5, NK12 + kefiran	C	10^7 CFU /0,4 mg (**Acipol**, 1 capsule) 1–3 times per day, for 6–10 days, together with treatment	Reducing the duration of AII symptoms, mainly acute gastroenteritis [58]	C4

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; S — sachets; C — capsule; SV — syrup in vials; AII — acute intestinal infections.

Table 13. Products effective in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	C	5×10^9 CFU (**Enterol**, 1 capsule) 2 times per day, for the duration of AB therapy	Prevention of AAD and *C. difficile*-associated disease [59]	B2
Lactobacillus acidophilus (NK1, NK2, NK5, NK12) + kefiran	C	10^7 CFU / 0.4 mg (**Acipol**, 1 capsule) 2 times per day, for 14 days, together with treatment	Prevention of AAD in hospitalized children [60]	B2

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; C — capsule; AB — antibiotic; AAD — antibiotic-associated diarrhea.

Table 14. Products and functional foods effective in improving outcomes of *H. pylori* eradication in children

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Saccharomyces boulardii CNCM I-745	S	5×10^9 CFU (**Enterol**, 1 sachet) 2 times per day, together with therapy	Reducing the risk of diarrhea and improving treatment adherence [61]	B1
Lactobacillus casei CNCM I-1518 (DN-11400), Actimunis	FF	1×10^{10} CFU (**Actimuno**, 100 mL) Once a day, for 14 days, together with therapy	Improving outcomes of triple therapy [62]	B2
Lactobacillus acidophilus (NK1, NK2, NK5, NK12) + kefiran	C	10^7 CFU / 0.4 mg (**Acipol**, 1 capsule) 2 times per day, for 14 days, after treatment	Reducing the severity of abdominal pain after triple therapy (in combination with magnesium and aluminum hydroxide) [63]	C2

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; S — sachets; FF — functional food; C — capsule.

Table 15. Products and functional foods effective in the prevention of gastrointestinal infections and the treatment of functional gastrointestinal disorders in children

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Lactobacillus casei CNCM I-1518 (DN-11400), Actimunis	FF	1×10^{10} CFU (**Actimuno**, 100 mL) 1–2 times per day, for 28 days	Reducing the risk of diarrhea in healthy children [64]	A1
Bifidobacterium animalis subsp. lactis BB-12	DV	1×10^{9} CFU (**Complinex Bab**y, 6 drops / 0.25 g) Once a day, for 21 days	Reducing the duration of crying and increasing the duration of sleep in colic of newborns (ROME III) [65]	B2
Lactobacillus acidophilus LA-14, L. casei LC-11, L. paracasei Lpc-37, *L. plantarum* Lp-115, *L. rhamnosus* HN001, *L. salivarius* Ls-33, *Bifidobacterium lactis* BI-04, *B. bifidum* Bb-02/Lactis, *B. longum* Bi-05 + FOS 500 mg	S	**Maxilac Baby** 1 sachet, 2 times per day, for 28 days	Reducing the risk of recurrent nausea, vomiting and diarrhea, reducing the severity of abdominal pain in children after mild to moderate COVID-19 [66]	B3

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; FF — functional food; DV — drops in vials; S — sachets; FOS — fructooligosaccharide; ROME — Rome Diagnostic Criteria for Functional Gastrointestinal Disorders.

Table 16. Products and functional foods effective in the prevention of gastrointestinal infections and the treatment of functional gastrointestinal disorders in children

Composition	PhF	Dosage regimen	Comment	LoC, LoE
Lactobacillus rhamnosus LGG, *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB-12 + vitamin B_1 + vitamin B_6	CT	4×10^{9} CFU / 0.4 mg / 0.5 mg (**Bifiform Kids**, 2 tablets) 2 times per day, for 21 days	Improving skin symptoms (SCORAD), reducing abdominal pain, eructation, abdominal distension, frequency of bowel movements and unformed stools in children with gastrointestinal and skin manifestations of FA [67]	B2
Bifidobacterium longum Bl-05, *B. breve* Bb-03, *B. bifidum* Bb-06, *Lactobacillus acidophilus* La-14, *L. rhamnosus* Lr-32, *L. casei* Lc-11, *L. plantarum* Lp-115, *Lactococcus lactis* Ll-23, *Streptococcus thermophilus* St-21 + FOS 63 mg	C	**Maxilac,** 1 capsule Once a day, for 30 days, together with treatment	Improving stool consistency, the frequency of bowel movements and quality of life (FLIP) in children with AD [68]	B3
Lactobacillus acidophilus LA-14, *L. casei* LC-11, *L. paracasei* Lpc-37, *L. plantarum* Lp-115, *L. rhamnosus* HN001, *L. salivarius* Ls-33, *Bifidobacterium lactis* BI-04, *B. bifidum* Bb-02/Lactis, *B. longum* Bi-05 + FOS 500 mg	S	**Maxilac Baby,** 1 sachet Once a day, for 30 days, together with treatment		

Note: LoC — level of credibility; LoE — level of evidence; PhF — pharmaceutical form; CT — chewable tablets; C — capsules; S — sachets; SCORAD — Scoring of Atopic Dermatitis; FLIP — Flow, latch, injury, and post-feed behavior scale; FA — food allergy; AD — atopic dermatitis.

Table 17. Summary data on the use of products and functional foods containing probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics in the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in adults

	AAD	CDI	HP	IBS	FC	ID	DFN	MAFLD	LC	SIBO
Actibio				≥ 125 g twice dailyfor 28–42 d.	≥125 g twice daily for 14 d.		≥125 g twice daily for 28 d.*			
Actimuno	≥ 100 g twice daily together with AB + 7 d.	100 g twice daily together with AB + 7 d.								
Bactimunal							1 C twice daily for 28 d.**	1 C twice daily for 6 weeks		
Bifiform			2 C twice daily for 14 d.	1 C 3 times/day, for 14 d.						
Neobiotic Lactobalance	1 C once daily, for 21 d.			1 C once daily, for 21 d.						
Linex Forte	1 C twice daily, together with AB + 7 d.									
Paleka				1 C once daily, for 30 d.						
Probiolog	1 C twice daily, together with AB + 7 d.									
Probiolog-IBS				1 C once daily, for 42 d.						
Symbiosys Alflorex				1 C once daily, for ≥ 28 d.						
Helinorm			1 C twice daily for 14 d.							
Enterol	1 C 2–4 times/day, together with AB	1 C twice daily, for 28 d.	1 C twice daily for 10–14 d.	1 C twice daily, for 28 d.		1 C 1–2 times/ day, for ≥ 5 d.***			1 C twice daily, for 3 months	1 C twice daily, together with AB or for 3 months
Enterolactis Fibra				1 V once daily, for 28 d.						
Inulin					4 g 3 times/ day for 28 d.					
Lactulose					10–60 mL 1–2 times/day, for 3–12 weeks				15–30 mL twice daily, for ≥ 1 d.	
Oligofructose		4 g 3 times/ day, for 30 d.								

Note: AAD — prevention of antibiotic-associated diarrhea; CDI — prevention of *C. difficile*-associated disease; HP — improvement of outcomes of *H. pylori* eradication; IBS — treatment of irritable bowel syndrome; FC — treatment of functional constipation; ID — prevention of infectious diarrhea; DFN — prevention of gastrointestinal dysfunction; MAFLD — treatment of metabolic-associated fatty liver disease; LC — treatment of liver cirrhosis and its complications; SIBO — improvement of small intestinal bacterial overgrowth eradication outcomes; C — capsules; V — vial; d. — day; * — reducing dyspeptic events in healthy adults, improving the tolerability of plant-fiber-rich foods; ** — decreasing the severity of dyspeptic events after COVID-19; *** — prevention of travelers' diarrhea.

Table 18. Summary data on the use of products and functional foods containing probiotics, prebiotics, and synbiotics in the treatment and prevention of gastrointestinal diseases in children

	AGE	AII	AAD	HP	DFN	ID	FA	BP
Actimuno				100 g twice daily, for 14 d.		100 g 1–2 times/ day, for 28 d.*		
Acipol	1 C 3 times/ day, for 6–10 d.	1 C 3 times/ day, for 6–10 d.	1 C twice daily, for 14 d.	1 C twice daily, for 14 d.				
Bifiform		1 C 4 times/ day, for 12 d.						
Bifiform Kids							2 T twice daily, for 21 d.	
Complinex Baby					6 drops (0.25 g) once daily, for 21 d.**			
Maxilac								1 C once daily, for 30 d.
Maxilac Baby					1 S twice daily, for 28 d.***			1 СП once daily, for 30 d.
Enterol	1 S twice daily, for 5 d.	1 C or 1 S twice daily, for 5–10 d.	1 C twice daily, for the duration of AB therapy	1 S twice daily, for the duration of AB therapy				
Enterolactis Fibra		1 V once daily, for 12 d.						

Note: AGE — treatment of acute gastroenteritis; AII, treatment of acute intestinal infections; AAD — prevention of antibiotic-associated diarrhea; HP — improvement of outcomes of *H. pylori* eradication; DFN — prevention of gastrointestinal dysfunction; ID — prevention of infectious diarrhea; FA — treatment of functional gastrointestinal disorders associated with food allergy; AD — treatment of functional gastrointestinal disorders associated with atopic dermatitis; C — capsules; S — sachets; T — tablet; V — vial; d. — day; * — reducing the risk of diarrhea in healthy children; ** — reducing the duration of crying and increasing the duration of sleep in colic of newborns; *** — reducing the severity of dyspeptic events after COVID-19.

Conclusion

Probiotics, prebiotics, synbiotics and metabiotics are commonly used as medicinal products, dietary supplements, and enriched functional foods for prevention and increasing the treatment efficacy in patients suffering from gastrointestinal diseases. Summary data on the efficacy of products and FFs containing these substances are presented in Tables 17 and 18.

These Methodological Guidelines have been developed to optimize patient management in order to prevent or achieve more rapid regression of symptoms of gastrointestinal diseases in adults and children.

References / Литература

1. *World Gastroenterology Organisation.* Probiotics and prebiotics. 2023. URL: https://www.worldgastroenterology.org/guidelines
2. *Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh M., Seifan M., Mohkam M., Masoumi S. J., et al.* Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*. 2019;8(3):92. DOI: 10.3390/foods8030092
3. *Swanson K.S., Gibson G.R., Hutkins R., Reimer R.A., Reid G., Verbeke K., et al.* The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17(11):687–701. DOI: 10.1038/s41575-020-0344-2
4. *Ma L., Tu H., Chen T.* Postbiotics in human health: A narrative review. *Nutrients*. 2023;15(2):291. DOI: 10.3390/nu15020291
5. *Salminen S., Collado M.C., Endo A., Hill C., Lebeer S., Quigley E.M.M., et al.* The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649–67. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6
6. *Asif A., Afzaal M., Shahid H., Saeed F., Ahmed A., Shah Y.A., et al.* Probing the functional and therapeutic properties of postbiotics in relation to their industrial application. *Food Sci Nutr*. 2023;11(8):4472–84. DOI: 10.1002/fsn3.3465

7. *Thorakkattu P., Khanashyam A.C., Shah K., Babu K.S., Mundanat A.S., Deliephan A., et al.* Postbiotics: Current trends in food and pharmaceutical industry. *Foods*. 2022;11(19):3094. DOI: 10.3390/foods11193094
8. *Plaza-Diaz J., Ruiz-Ojeda F.J., Gil-Campos M., Gil A.* Mechanisms of action of probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl 1):S49–66. DOI: 10.1093/advances/nmy063
9. *Halloran K., Underwood M.A.* Probiotic mechanisms of action. *Early Hum Dev*. 2019; 135:58–65. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2019.05.010
10. *Hernández-Mendoza A., González-Córdova A.F., Martínez-Porchas M.* Influence of probiotics on the animal gut microbiota and their impact on the bioavailability of toxic agents: An opinion paper. *Front Nutr*. 2022;9:870162. DOI: 10.3389/fnut.2022.870162
11. *Martin-Gallausiaux C., Marinelli L., Blottière H.M., Larraufie P., Lapaque N.* SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut. *Proc Nutr Soc*. 2021;80(1):37–49. DOI: 10.1017/S0029665120006916
12. *Dicks L.M.T.* Gut bacteria and neurotransmitters. *Microorganisms*. 2022;10(9):1838. DOI: 10.3390/microorganisms10091838
13. *Barone M., D'Amico F., Brigidi P., Turroni S.* Gut microbiome-micronutrient interaction: The key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? *Biofactors*. 2022;48(2):307–14. DOI: 10.1002/biof.1835
14. *Potrykus M., Czaja-Stolc S., Stankiewicz M., Kaska Ł., Małgorzewicz S.* Intestinal microbiota as a contributor to chronic inflammation and its potential modifications. Nutrients. 2021;13(11):3839. DOI: 10.3390/nu13113839
15. *Han S., Lu Y., Xie J., Fei Y., Zheng G., Wang Z., et al.* Probiotic gastrointestinal transit and colonization after oral administration: A long journey. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:609722. DOI: 10.3389/fcimb.2021.609722
16. *Duncan S.H., Conti E., Ricci L., Walker A.W.* Links between diet, intestinal anaerobes, microbial metabolites and health. *Biomedicines*. 2023;11(5):1338. DOI: 10.3390/biomedicines11051338
17. *Valentino V., Magliulo R., Farsi D., Cotter P.D., O'Sullivan O., Ercolini D., et al.* Fermented foods, their microbiome and its potential in boosting human health. *Microb Biotechnol*. 2024;17(2):e14428. DOI: 10.1111/1751-7915.14428
18. *Roe A.L., Boyte M.E., Elkins C.A., Goldman V.S., Heimbach J., Madden E., et al.* Considerations for determining safety of probiotics: A USP perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2022;136:105266. DOI: 10.1016/j.yrtph.2022.105266
19. *Trush E.A., Poluektova E.A., Beniashvilli A.G., Shifrin O.S., Poluektov Y.M., Ivashkin V.T.* The evolution of human probiotics: Challenges and prospects. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2020;12(4):1291–9. DOI: 10.1007/s12602-019-09628-4
20. *Tsai Y.L., Lin T.L., Chang C.J., Wu T.R., Lai W.F., Lu C.C., et al.* Probiotics, prebiotics and amelioration of diseases. *J Biomed Sci*. 2019;26(1):3. DOI: 10.1186/s12929-018-0493-6
21. *Wang Y., Jiang Y., Deng Y., Yi C., Wang Y., Ding M., et al.* Probiotic supplements: Hope or hype? *Front Microbiol*. 2020;11:160. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00160
22. *Malagón-Rojas J.N., Mantziari A., Salminen S., Szajewska H.* Postbiotics for preventing and treating common infectious diseases in children: A systematic review. *Nutrients*. 2020;12(2):389. DOI: 10.3390/nu12020389
23. *Storr M., Stengel A.* Systematic review: Clinical evidence of probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhoea. *MMW Fortschr Med*. 2021;163(Suppl 4):19–26. (In German). DOI: 10.1007/s15006-021-9762-5
24. *Darbandi A., Banar M., Koupaei M., Afifirad R., Asadollahi P., Bafandeh E., et al.* Clinical efficacy of probiotics in prevention of infectious diseases among hospitalized patients in ICU and non-ICU wards in clinical randomized trials: A systematic review. *Health Sci Rep*. 2023;6(8):e1469. DOI: 10.1002/hsr2.1469
25. *Дроздов В.Н., Ших Е.В., Астаповский А.А., Халаиджева К.Н., Соловьева С.А., Дорогун О.Б.* Клиническая эффективность современного пробиотика для коррекции кишечной микрофлоры у пациентов с синдромом раздраженного кишечника с диареей и с антибиотик-ассоциированной диареей. *Вопросы питания*. 2023;92(4):92–103. [*Drozdov V.N., Shikh E.V., Astapovskii A.A., Khalaidzheva K.N., Solovieva S.A., Dorogun O.B.* Clinical efficacy of a modern probiotic for the correction of intestinal microflora in patients with irritable bowel syndrome with diarrhea and antibiotic-associated diarrhea. *Problems of Nutrition*. 2023;92(4):92–103. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-4-92-103
26. *Bhalla A.* Randomized placebo-controlled, double blind, multicentric trial on efficacy and safety of Providac techsules (Lactobacillus acidophilus LA-5 and bifidobacterium BB-12) for prevention of antibiotic associated diarrhea in Indian patients. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(9):1327. DOI: 10.1177/0091270010418046
27. *Madoff S.E., Urquiaga M., Alonso C.D., Kelly C.P.* Prevention of recurrent Clostridioides difficile infection: A systematic review of randomized controlled trials. *Anaerobe*. 2020;61:102098. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2019.102098
28. *Wombwell E., Patterson M.E., Bransteitter B., Gillen L.R.* The effect of Saccharomyces boulardii primary prevention on risk of hospital-onset Clostridioides difficile infection in hospitalized patients administered antibiotics frequently associated with C. difficile infection. *Clin Infect Dis*. 2021;73(9):e2512–8. DOI: 10.1093/cid/ciaa808
29. *Helmy Y.A., Taha-Abdelaziz K., Hawwas H.A.E., Ghosh S., AlKafaas S.S., Moawad M.M.M., et al.* Antimicrobial resistance and recent alternatives to antibiotics for the control of bacterial pathogens with an emphasis on foodborne pathogens. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(2):274. DOI: 10.3390/antibiotics12020274
30. *Parth K., Prudhivi R., Palatheeya S., Abbas S.K., Varsha K., Niharika B.V., et al.* Efficacy of Lactobacillus reuteri supplementation in eradication of *H. pylori*: A comparison study with triple drug therapy. *J Pharm Res Int*. 2021;33(52B):151–9. DOI: 10.9734/JPRI/2021/v33i52B33611
31. *Seddik H., Boutallaka H., Elkoti I., Nejjari F., Berraida R., Berrag S., et al.* Saccharomyces boulardii CNCM I-745 plus sequential therapy for Helicobacter pylori infections: A randomized, open-label trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019l;75(5):639–45. DOI: 10.1007/s00228-019-02625-0
32. *Ивашкин В.Т., Ульянин А.И., Маев И.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Абдулхаков С.Р. и др.* Современные подходы к проведению эрадикационной терапии *H. pylori* у взрослых (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(6):7–19. [*Ivashkin V.T., Ulyanin A.I., Mayev I.V., Kozlov R.S., Livzan M.A., Abdulkhakov S.R., et al.* Modern approaches to *H. pylori* eradication therapy in adults (literature review and resolution of Experts Council). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(6):7–19. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-6-7-19
33. *Яковенко Э.П., Строкова Т.В., Яковенко А.В., Иванов А.Н., Солуянова И.П., Васильев Н.Н.* Эффективность и безопасность двухнедельной висмутсодержащей квадротерапии *Helicobacter pylori*-инфекции с включением пробиотика, содержащего *Bifidobacterium longum* BB-46 и *Enterococcus faecium* ENCfa-68. Проспективное рандомизированное сравнительное многоцентровое исследование. *Терапевтический архив*. 2021;93(8):916–22. [*Yakovenko E.P., Strokova T.V., Yakovenko A.V., Ivanov A.N., Soluyanova I.P., Vasilyev N.N.* A prospective randomized comparative study of the efficacy and safety of a two-week bismuth-based quadrotherapy of *Helicobacter pylori* infection with the inclusion of the probiotic containing *Bifidobacterium longum* BB-46 and *Enterococcus faecium* ENCfa-68. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(8):916–22. (In Russ.)]. DOI: 10.26442/0040366.2021.08.200996

34. *McFarland L.V., Karakan T., Karatas A.* Strain-specific and outcome-specific efficacy of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021;41:101154. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101154
35. *Xie P., Luo M., Deng X., Fan J., Xiong L.* Outcome-specific efficacy of different probiotic strains and mixtures in irritable bowel syndrome: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrients*. 2023;15(17):3856. DOI: 10.3390/nu15173856
36. *Chlebicz-W jcik A., li ewska K.* Probiotics, prebiotics, and synbiotics in the irritable bowel syndrome treatment: A review. *Biomolecules*. 2021;11(8):1154. DOI: 10.3390/biom11081154
37. *Ivashkin V.T., Kudryavtseva A.V., Krasnov G.S., Poluektov Y.M., Morozova M.A., Shifrin O.S., et al.* Efficacy and safety of a food supplement with standardized menthol, limonene, and gingerol content in patients with irritable bowel syndrome: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PloS One*. 2022;17(6):e0263880. DOI: 10.1371/journal.pone.0263880
38. *Хлынов И.Б., Хлынова Р.И., Воронова Е.И., Гаранина Е.В., Гурикова И.А., Кобзарь Т.И. и др.* Эффективность и безопасность Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 и фруктоолигосахаридов в лечении больных СРК с запором. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2021;1(6):57–62. [*Khlinov I.B., Khlynova R.I., Voronova E.I., Garanina E.V., Gurikova I.A., Kobzar T.I., et al.* Efficacy and safety of Lactobacillus paracasei CNCM I-1572 and fructooligosaccharides in the treatment of patients with irritable bowel syndrome with constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021;190(6):57–62. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-190-6-57-62
39. *Ахмедов В.А., Гаус О.В.* Возможности современной пробиотической терапии в лечении пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2022;2(25):32–5. [*Akhmedov V.A., Gaus O.V.* Possibilities of modern probiotic therapy in the treatment of patients with post-infectious irritable bowel syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022;2(25):32–5. (In Russ.)]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.2.005
40. *Ивашкин В.Т., Маев И.В., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Корочанская Н.В., Полуэктова Е.А. и др.* Определение показаний к назначению пробиотиков у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (обзор литературы и резолюция Совета экспертов). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2022;32(2):9–18. [*Ivashkin V.T., Maev I.V., Alekseeva O.P., Alekseenko S.A., Korochanskaya N.V., Poluektova E.A., et al.* Determination of probiotics prescription indications in patients with irritable bowel syndrome (materials of the Expert Council and literature review). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2022;32(2):9–18. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2022-32-2-9-18
41. *Iancu M.A., Profir M., Roşu O.A., Ionescu R.F., Cretoiu S.M., Gaspar B.S.* Revisiting the intestinal microbiome and its role in diarrhea and constipation. *Microorganisms*. 2023;11(9):2177. DOI: 10.3390/microorganisms11092177
42. *Kang S.J., Cho Y.S., Lee T.H., Kim S.E., Ryu H.S., Kim J.W., et al.; Constipation Research Group of the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility.* Medical management of constipation in elderly patients: Systematic review. *J Neurogastroenterol Motil*. 2021;27(4):495–512. DOI: 10.5056/jnm20210
43. *Rau S., Gregg A., Yaceczko S., Limketkai B.* Prebiotics and probiotics for gastrointestinal disorders. *Nutrients*. 2024;16(6):778. DOI: 10.3390/nu16060778
44. *McFarland L.V., Goh S.* Are probiotics and prebiotics effective in the prevention of travellers' diarrhea: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2019;27:11–19. DOI: 10.1016/j.tmaid.2018.09.007
45. *Oyarzun I., Le Nevé B., Yañez F., Xie Z., Pichaud M., Serrano-Gómez G., et al.* Human gut metatranscriptome changes induced by a fermented milk product are associated with improved tolerance to a flatulogenic diet. *Comput Struct Biotechnol J*. 2022;20:1632–41. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.04.001
46. *Le Nevé B., de la Torre A.M., Tap J., Derrien M., Cotillard A., Barba E., et al.* A fermented milk product with *B. lactis* CNCM I-2494 and lactic acid bacteria improves gastrointestinal comfort in response to a challenge diet rich in fermentable residues in healthy subjects. *Nutrients*. 2020;12(2):320. DOI: 10.3390/nu12020320
47. *Лапинский И.В., Серкова М.Ю., Бакулин И.Г., Скалинская М.И., Авалуева Е.Б.* Возможности использования метабиотика на основе метаболитов Bacillus subtilis для коррекции гастроинтестинальных симптомов у пациентов с постковидным синдромом. *Медицинский алфавит*. 2022;(35):8–14. [*Lapinskii I.V., Serkova M.Yu., Bakulin I.G., Skalinskaya M.I., Avalueva E.B.* Metabiotic based on metabolites of Bacillus subtilis for correction of gastrointestinal symptoms in patients with post-COVID syndrome. *Medical alphabet*. 2022;(35):8–14. (In Russ.)]. DOI: 10.33667/2078-5631-2022-35-8-14
48. *Sahney A., Wadhawan M.* Encephalopathy in cirrhosis: Prevention and management. *J Clin Exp Hepatol*. 2022;12(3):927–36. DOI: 10.1016/j.jceh.2021.12.007
49. *Maslennikov R., Efremova I., Ivashkin V., Zharkova M., Poluektova E., Shirokova E., et al.* Effect of probiotics on hemodynamic changes and complications associated with cirrhosis: A pilot randomized controlled trial. *World J Hepatol*. 2022;14(8):1667–77. DOI: 10.4254/wjh.v14.i8.1667
50. *Дуданова О.П., Ларина Н.А., Шиповская А.А., Курбатова И.В.* Эффективность метабиотика Бактимунал (на основе *Bacillus subtilis*) при неалкогольной жировой болезни печени. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;8:93–9. [*Dudanova O.P., Larina N.A., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V.* Efficacy of the Bactimunal metabiotic (based on *Bacillus subtilis*) in non-alcoholic fatty liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;8:93–9. (In Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-93-99
51. *Efremova I., Maslennikov R., Zharkova M., Poluektova E., Benuni N., Kotusov A., et al.* Efficacy and safety of a probiotic containing *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 in the treatment of small intestinal bacterial overgrowth in decompensated cirrhosis: Randomized, placebo-controlled study. *J Clin Med*. 2024;13(3):919. DOI: 10.3390/jcm13030919
52. *Ивашкин В.Т., Фомин В.В., Ткачева О.Н., Медведев О.С., Полуэктова Е.А., Абдулганиева Д.И. и др.* Синдром избыточного бактериального роста в практике врачей различных специальностей (обзор литературы и резолюция Экспертного совета). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2024;34(2):14–34. [*Ivashkin V.T., Fomin V.V., Tkacheva O.N., Medvedev O.S., Poluektova E.A., Abdulganieva D.I., et al.* Small intestinal bacterial overgrowth in various specialties of medical practice (literature review and Expert Council resolution). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(2):14–34. (In Russ.)]. DOI: 10.22416/1382-4376-2024-34-2-14-34
53. *McFarland L.V., Srinivasan R., Setty R.P., Ganapathy S., Bavdekar A., Mitra M., et al.* Specific probiotics for the treatment of pediatric acute gastroenteritis in India: A systematic review and meta-analysis. *JPGN Rep*. 2021;2(3):e079. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000079
54. *Fu H., Li J., Xu X., Xia C., Pan Y.* Effectiveness and safety of Saccharomyces boulardii for the treatment of acute gastroenteritis in the pediatric population: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Comput Math Methods Med*. 2022;2022:6234858. DOI: 10.1155/2022/6234858
55. *Zanza C., Romenskaya T., Longhitano Y., Piccolella F., Racca F., Tassi M.F., et al.* Probiotic bacterial application in pediatric critical illness as coadjuvants of therapy.

Medicina (*Kaunas*). 2021;57(8):781. DOI: 10.3390/medicina57080781
56. *Сутовская Д.В., Литвинов Д.И.* Эффективность применения синбиотика в комплексной терапии острых кишечных инфекций у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2023;26(6):426–9. [*Sutovskaya D.V., Litvinov D.I.* The effectiveness of the use of synbiotics in the complex therapy of acute intestinal infections in children. *Russian Pediatric Journal*. 2023;26(6):426–9. (In Russ.)]. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-6-426-429
57. *Новокшонов А.А., Соколова Н.В., Галеева Е.В., Крапивина И.В., Портных О.Ю.* Пробиотик Бифиформ® – альтернатива этиотропной антибиотико- и химиотерапии острых кишечных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2003;3:36–40. [*Novokshonov A.A., Sokolova N.V., Galeyeva Ye.V., Krapivina I.V., Portnykh O.Yu.* Probiotic Bifiform® is an alternative to etiotropic antibiotic and chemotherapy for acute intestinal infections in children. *Children Infections*. 2003;3:36–40. (In Russ.)].
58. *Феклисова Л.В.* Результаты применения пробиотика Аципол у детей с различной инфекционной патологией. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2008;87(6):87–91. [*Feklisova L.V.* Results of using the probiotic Acipol in children with various infectious pathologies. *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2008;87(6):87–91. (In Russ.)].
59. *Al Sharaby A., Abugoukh T.M., Ahmed W., Ahmed S., Elshaikh A.O.* Do probiotics prevent Clostridium difficile-associated diarrhea? Cureus. 2022;14(8):e27624. DOI: 10.7759/cureus.27624
60. *Кладова О.В., Ивашкина Н.Ю., Шустер А.М., Мартьянов В.А., Учайкин В.Ф., Русакова В.Д. и др.* Профилактическая и терапевтическая эффективность Ацидола при антибиотико-ассоциированной диареи у детей. *Детские инфекции.*2009;8(1):44–7. [*Kladova O.V., Ivashkina N.Yu., Shuster A.M., Martyanov V.A., Uchajkin V.F., Rusakova V.D., et al.* Preventive and therapeutic effectiveness of Acipole® in case of antibiotic-associated diarrhea in children. *Children Infections*. 2009;8(1):44–7. (In Russ.)].
61. *Liu L.H., Han B., Tao J., Zhang K., Wang X.K., Wang W.Y.* The effect of Saccharomyces boulardii supplementation on *Helicobacter pylori* eradication in children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):878. DOI: 10.1186/s12879-023-08896-4
62. *Melit L.E., Mărginean C.O., Săsăran M.O.* The challenges of eradicating pediatric *Helicobacter pylori* infection in the era of probiotics. *Children* (*Basel*). 2022;9(6):795. DOI: 10.3390/children9060795
63. *Гурова М.М.* Применение пробиотических препаратов для оптимизации лечения хронических гастродуоденитов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010;89(2):81–5. [*Gurova M.M.* The use of probiotic preparations to optimize the treatment of chronic gastroduodenitis. *Pediatria. Journal named after G.N. Speransky*. 2010;89(2):81–5. (In Russ.)].
64. *Collinson S., Deans A., Padua-Zamora A., Gregorio G.V., Li C., Dans L.F., et al.* Probiotics for treating acute infectious diarrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2020;12(12):CD003048. DOI: 10.1002/14651858.CD003048.pub4
65. *Chen K., Zhang G., Xie H., You L., Li H., Zhang Y., et al.* Efficacy of Bifidobacterium animalis subsp. lactis, BB-12® on infant colic – a randomised, double-blinded, placebo-controlled study. *Benef Microbes*. 2021;12(6):531–40. DOI: 10.3920/BM2020.0233
66. *Новикова В.П., Полунина А.В., Баннова С.Л., Балашов А.Л., Дудурич В.В., Данилов Л.Г. и др.* Состояние желудочно-кишечного тракта у детей при новой коронавирусной инфекции и в постковидный период. Роль синбиотика в коррекции клинических симптомов, кишечной микробиоты и проницаемости кишечной стенки. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(3):283–9. [*Novikova V.P., Polunina A.V., Bannova S.L., Balashov A.L., Dudurich V.V., Danilov L.G., et al*. Gastrointestinal tract in children with novel coronavirus infection and post-COVID-19 syndrome. The role of synbiotics for improving clinical symptoms, gut microbiota, and intestinal permeability. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(3):283–9. (In Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-3-10
67. *Воробьева О.А., Ших Е.В., Дроздов В.Н., Ших Н.В.* Результаты применения комбинированного пробиотика (*Lactobacillus rhamnosus* GG и *Bifidobacterium animalis* spp. lactis BB-12) у детей с гастроинтестинальными и кожными проявлениями пищевой аллергии. *Вопросы питания*. 2023;92(3):79–86. [*Vorobieva O.A., Shikh E.V., Drozdov V.N., Shikh N.V.* The results of the use of a combined probiotic (*Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* spp. lactis BB-12) in children with gastrointestinal and skin manifestations of food allergy. *Voprosy pitaniia* [*Problems of Nutrition*]. 2023;92(3):79–86. (In Russ.)]. DOI: 10.33029/0042-8833-2023-92-3-79-86
68. *Макарова С.Г., Емельяшенков Е.Е., Фисенко А.П., Ерешко О.А., Гордеева И.Г., Ясаков Д.С. и др.* Синбиотики в комплексной терапии детей с атопическим дерматитом и пищевой аллергией. *Вопросы детской диетологии*. 2021;19(6):16–25. [*Makarova S.G., Emelyashenkov E.E., Fisenko A.P., Ereshko O.A., Gordeeva I.G., Yasakov D.S., et al*. Synbiotics in complex therapy for atopic dermatitis and food allergy in children. *Pediatric Nutrition*. 2021;19(6):16–25. (In Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-

Information about the authors

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); Chief Gastroenterologist of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Contact information: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Aleksandr V. Gorelov – Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Pediatrics, N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Deputy Director for Research, Central

Сведения об авторах

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); главный внештатный специалист гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: ivashkin_v_t@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6815-6015

Горелов Александр Васильевич – доктор медицинских наук, академик РАН, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства

Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor).
Contact information: gorelov_a_v@staff.sechenov.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9257-0171

Diana I. Abdulganieva — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy, Kazan State Medical University; Chief Internal Medicine Specialist of the Republic of Tatarstan.
Contact information: diana_s@mail.ru;
420012, Kazan, Butlerova str., 49.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7069-2725

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.alexeenko@gmail.com;
680000, Khabarovsk, Muravyova-Amurskogo str., 35.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1724-9980

Andrey Yu. Baranovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutritional Medicine, Saint Petersburg State University; Chief Gastroenterologist of the North-Western Federal District.
Contact information: baranovsky46@mail.ru;
199226, St. Petersburg, Korablestroiteley str., 20, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9134-931X

Irina N. Zakharova — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: 79166020368@yandex.ru;
125373, Moscow, Geroyev Panfilovtsev str., 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4200-4598

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

здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); заместитель директора по научной работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.
Контактная информация: gorelov_a_v@staff.sechenov.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9257-0171

Абдулганиева Диана Ильдаровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный терапевт Республики Татарстан Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: diana_s@mail.ru;
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7069-2725

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.alexeenko@gmail.com;
680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1724-9980

Барановский Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: baranovsky46@mail.ru;
199226, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, 20, корп. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9134-931X

Захарова Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: 79166020368@yandex.ru;
125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4200-4598

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

Konstantin V. Ivashkin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5699-541X

Ивашкин Константин Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).
Контактная информация: ivashkin_k_v_1@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5699-541X

Natalia Y. Ivashkina — Dr. Sci. (Med.); Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology, Russian University of Medicine.
Contact information: akliha@bk.ru;
127473, Moscow, Dolgorukovskaya str., 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0847-9234

Ивашкина Наталья Юрьевна — доктор медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: akliha@bk.ru;
127473, г. Москва, ул. Долгоруковская, 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0847-9234

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; Chief Gastroenterologist of the Krasnodar Territory.
Contact information: nvk-gastro@mail.ru;
350063, Krasnodar, Mitrofana Sedina str., 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5538-9418

Корочанская Наталья Всеволодовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Министерства здравоохранения Краснодарского края Российской Федерации.
Контактная информация: nvk-gastro@mail.ru;
350063, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5538-9418

Suleiman N. Mammaev — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy N 1, Dagestan State Medical University; Chief Gastroenterologist of the North Caucasian Federal District.
Contact information: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, Makhachkala, Lenina sq., 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8898-8831

Маммаев Сулейман Нураттинович — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 1, ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный внештатный гастроэнтеролог Северо-Кавказского федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: hepar-sul-dag@mail.ru;
367000, г. Махачкала, пл. Ленина, 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-8898-8831

Svetlana V. Nikolaeva — Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Clinical Infection Division, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor).
Contact information: nikolaeva008@list.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3880-8112

Николаева Светлана Викторовна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.
Контактная информация: nikolaeva008@list.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3880-8112

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 of V.Kh. Vasilenko Clinic of Internal Disease Propaedeutics, Gastroenterology and Hepatology, Head of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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/0000-0003-1312-120X

Полуэктова Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии, Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского; врач-гастроэнтеролог отделения хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, руководитель Координационно-аналитического центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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/0000-0003-1312-120X

Alexander S. Trukhmanov — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology 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

Denis V. Usenko — Dr. Sci. (Med.), Docent, Leading Researcher of the Clinical Infection Division, Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being (Rospotrebnadzor).
Contact information: dusenko@rambler.ru;
111123, Moscow, Novogireevskaya str., 3a.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5232-7337

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

Oleg S. Shifrin — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Head of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, 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

Irina V. Berezhnaya — Cand. Sci. (Med.); Associate Professor of the Department of Pediatrics with a Course of Outpatient Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: berezhnaya-irina26@yandex.ru;
125373, Moscow, Geroyev Panfilovtsev str., 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5684-7575

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

Усенко Денис Валериевич — доктор медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора.
Контактная информация: dusenko@rambler.ru;
111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5232-7337

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

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

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

Бережная Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом поликлинической педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: berezhnaya-irina26@yandex.ru;
125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5684-7575

Tatiana L. Lapina — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

Roman V. Maslennikov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology of the N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 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

Narine G. Sugian — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
Contact information: narine6969@mail.ru;
125373, Moscow, Geroyev Panfilovtsev str., 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2861-5619

Anatoly I. Ulyanin* — Gastroenterologist of the Department of Chronic Intestinal and Pancreatic Diseases of the V.Kh. Vasilenko Clinic of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Hepatology, Expert of the Microbiota Reference Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
Contact information: ulyanin_a_i@staff.sechenov.ru;
119435, Moscow, Pogodinskaya str., 1, build. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5506-5555

Лапина Татьяна Львовна — кандидат медицинских наук, доцент 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: lapina_t_l@staff.sechenov.ru;
119435, г. Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4456-8725

Масленников Роман Вячеславович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, эксперт Координационно-аналитического центра по микробиоте Министерства здравоохранения Российской Федерации, 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

Сугян Наринэ Григорьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: narine6969@mail.ru;
125373, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, 28.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2861-5619

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

Submitted: 06.05.2024 Accepted: 28.06.2024 Published: 30.08.2024
Поступила: 06.05.2024 Принята: 28.06.2024 Опубликована: 30.08.2024

* Corresponding author / Автор, ответственный за переписку