

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

52 (5) • 2024

Есть ли место для хирургического лечения при олигометастатическом протоковом раке головки поджелудочной железы?

Низкая чувствительность циркулирующего хромогранина А в диагностике инсулиномы: результаты одноцентрового исследования

Ассоциация между показателями перфузии крови в тканях стопы и степенью выраженности окклюзионно-стенотического поражения артерий нижних конечностей

Хронический запор: фокус на микробиом-модулирующей терапии пребиотиками, пробиотиками и синбиотиками

Клиническое наблюдение мантийноклеточной лимфомы, выявленной в ходе дифференциального диагноза экссудативно-констриктивного перикардита у пожилого коморбидного пациента

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 52 • № 5 • 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Глезер Мария Генриховна, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

Заместитель главного редактора

Какорина Екатерина Петровна, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеев Сергей Алексеевич, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)
Базарный Владимир Викторович, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Великанова Людмила Иосифовна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Галстян Гагик Радикович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)
Ганюков Владимир Иванович, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)
Годков Михаил Андреевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Григорьев Евгений Валерьевич, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

Гуляева Людмила Федоровна, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Зыбина Наталья Николаевна, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

Коков Леонид Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Котов Алексей Сергеевич, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Литвиненко Игорь Вячеславович, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

Лобзин Юрий Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Львов Андрей Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

Неров Владимир Владимирович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Потекаев Николай Николаевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Пронин Игорь Николаевич, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук (Москва, Россия)

Синицын Валентин Евгеньевич, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

Ситкин Станислав Игоревич, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

Стилиди Иван Сократович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Трофимова Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

Густина Андреа, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

Палеев Николай Романович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

Содержание

Оригинальные статьи

Егоров В.И., Котельников А.Г., Патютко Ю.И.,
Подлужный Д.В., Поляков А.Н., Кудашкин Н.Е.,
Даминов А.Н.

**Есть ли место для хирургического лечения
при олигометастатическом протоковом
раке головки поджелудочной железы? 249**

Юкина М.Ю., Трошина Е.А., Нуралиева Н.Ф.,
Реброва О.Ю., Никанкина Л.В., Мокрышева Н.Г.

**Низкая чувствительность циркулирующего
хромогранина А в диагностике инсулиномы:
результаты одноцентрового исследования 259**

Красулина К.А., Глазкова П.А., Глазков А.А.,
Селиванова Д.С., Загаров С.С., Ватаев А.В.,
Ларьков Р.Н., Рогаткин Д.А.

**Ассоциация между показателями перфузии
крови в тканях стопы и степени
выраженности окклюзионно-стенотического
поражения артерий нижних конечностей 269**

Обзор

Серкова М.Ю., Авалуева Е.Б., Ситкин С.И.

**Хронический запор: фокус на микробиом-
модулирующей терапии пробиотиками,
пробиотиками и синбиотиками 280**

Клинические наблюдения

Биняковский Р.В., Борисовская С.В., Захаров О.Д.,
Киселев Д.Г., Лепков С.В., Мелехов А.В.,
Никитин И.Г., Саликов А.В.

**Клиническое наблюдение мантийноклеточной
лимфомы, выявленной в ходе дифференциального
диагноза экссудативно-констриктивного
перикардита у пожилого коморбидного
пациента 297**

Журнал индексируется в Scopus
(<https://www.scopus.com/sourceid/21101158852>),
входит в Russian Science Citation Index (RSCI)

© 2024 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук, Категория 1
(Перечень ВАК, К1).

Шифры научных специальностей:

3.1.18. Внутренние болезни (медицинские науки)

3.1.19. Эндокринология (медицинские науки)

3.1.20. Кардиология (медицинские науки)

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

3.1.6. Онкология, лучевая терапия
(медицинские науки)

3.1.23. Дерматовенерология (медицинские науки)

3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки)

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология
(медицинские науки)

3.3.8. Клиническая лабораторная диагностика
(биологические науки, медицинские науки)

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах
клинической медицины», распространяются
по Лицензии «С указанием авторства –
некоммерческая» – Creative Commons
Attribution-NonCommercial 4.0 International
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе
читать, скачивать, копировать, делиться
(распространять на любом носителе и в любом
формате) и адаптировать материалы статьи
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые
произведения) при соблюдении следующих
условий: оформление ссылки на оригинальную
публикацию в журнале «Альманах клинической
медицины», указание на внесение изменений
(в случае адаптации), использование
исключительно в некоммерческих целях.
По вопросам репринтов и коммерческого
использования просьба обращаться в редакцию.

Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.pargara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 52 • Number 5 • 2024

EDITOR-IN-CHIEF

Maria G. Glezer, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

Deputy Chief Editor

Ekaterina P. Kakorina, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Sergei A. Alekseenko, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

Mikhail M. Davydov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Vladimir I. Ganyukov, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

Mikhail A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Evgeny V. Grigoryev, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

Lyudmila F. Gulyaeva, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

Leonid S. Kokov, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey S. Kotov, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

Nikolay E. Kushlinskii, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

Yurii V. Lobzin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Andrey N. Lvov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

Vladimir V. Neroev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Nikolay N. Potekaev, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Sergei I. Provatorov, MD, PhD (Moscow, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

Valentin E. Sinitsyn, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Stanislav I. Sitkin, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

Ivan S. Stilidi, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Tatyana N. Trofimova, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

Ludmila I. Velikanova, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

Natalia N. Zybina, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

Anatol J. Bragin, PhD (Los Angeles, USA)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

Stefan De Hert, MD, PHD, Professor, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine (Gent, Belgium)

Andrea Giustina, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

Nikolay R. Paleev, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

Walter Reinisch, MD (Vienna, Austria)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

Content

Articles

*V.I. Egorov, A.G. Kotelnikov, Yu.I. Patyutko,
D.V. Podluzhny, A.N. Polyakov, N.E. Kudashkin,
A.N. Daminov*
**Is there a place for surgery in oligometastatic
ductal carcinoma of the pancreatic head?** 249

*M.Yu. Yukina, E.A. Troshina, N.F. Nuralieva,
O.Yu. Rebrova, L.V. Nikankina, N.G. Mokrysheva*
**Low sensitivity of chromogranin A in the diagnosis
of insulinoma: a single-center study** 259

*K.A. Krasulina, P.A. Glazkova, A.A. Glazkov,
D.S. Selivanova, S.S. Zagarov, A.V. Vataev,
R.N. Larkov, D.A. Rogatkin*
**An association between the blood perfusion
parameters in foot tissues and the severity
of arterial occlusion and stenosis in the lower
extremities** 269

Review

M.Yu. Serkova, E.B. Avalueva, S.I. Sitkin
**Chronic constipation: focus on microbiome-
targeted therapies with prebiotics, probiotics,
and synbiotics** 280

Clinical Cases

*R.V. Binyakovsky, S.V. Borisovskaya, O.D. Zakharov,
D.G. Kiselev, S.V. Lepkov, A.V. Melekhov, I.G. Nikitin,
A.V. Salikov*
**Challenges in the diagnostics of mantle cell
lymphoma in an elderly comorbid patient** 297

The Almanac of Clinical Medicine journal
is indexed by **Scopus** ([https://www.scopus.com/
sourceid/21101158852](https://www.scopus.com/sourceid/21101158852)), **Russian Science
Citation Index (RSCI)**

© 2024 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for
Supervision in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications.
Registration certificate ПИИ № ФС77-34730 was
issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is
included in the List of leading referred journals, re-
commended by VAK (Higher Attestation Committee)
for publication of scientific results of dissertations for
the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible
for claims made in the advertisements published in
the journal.

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access
journal which means that everybody can read,
download, copy, distribute, print, search, or link
to the full texts of these articles in accordance with
Creative Commons Attribution – NonCommercial
4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2–8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o.parpapa@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Оригинальная статья

Есть ли место для хирургического лечения при олигометастатическом протоковом раке головки поджелудочной железы?

Егоров В.И.^{1,2,3} • Котельников А.Г.³ • Патютко Ю.И.³ • Подлужный Д.В.³ • Поляков А.Н.³ • Кудашкин Н.Е.³ • Даминов А.Н.²

Егоров Василий Иванович – канд. мед. наук, ассистент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии¹, врач-онколог онкологического отделения № 11 (мягких тканей)²; соискатель отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>
✉ 420021, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация.
E-mail: drvasiliy21@gmail.com

Котельников Алексей Геннадьевич – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>.
E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Патютко Юрий Иванович – д-р мед. наук, профессор, главный научный консультант отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>.
E-mail: mikpat@mail.ru

Подлужный Данил Викторович – канд. мед. наук, доцент, зав. отделением абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>.
E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Поляков Александр Николаевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>.
E-mail: dr.alexpg@gmail.com

Кудашкин Николай Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения абдоминальной онкологии № 2 (опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>.
E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Даминов Альберт Наилевич – врач-онколог, онкологическое отделение № 10 (общей, неотложной и паллиативной онкологии)³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0554-7986>.
E-mail: Albert.daminov.1974@mail.ru

Обоснование. Новые схемы химиотерапии (гемцитабин / наб-паклитаксел, FOLFIRINOX) позволили улучшить показатели общей выживаемости при протоковом раке поджелудочной железы, что возобновило интерес к хирургическому лечению в случае изолированных метастазов в печени.

Цель – определить роль хирургического лечения при протоковом раке головки поджелудочной железы с олигометастазами в печени и установить показания для его проведения.

Материал и методы. Ретроспективно проанализированы данные 490 пациентов с морфологически верифицированным протоковым раком головки поджелудочной железы, которым проводилась панкреатодуоденальная резекция (ПДР) с января 2011 по апрель 2024 г. в двух специализированных стационарах. Двадцати одному больному ПДР выполнена одновременно с резекцией печени (олигометастазы в печени были выявлены интраоперационно).

Результаты. В послеоперационном периоде в группе ПДР с резекцией печени по сравнению с группой ПДР без резекции печени чаще развивался внутрибрюшной абсцесс (4/21 (19,0%) против 10/469 (2,2%), $p = 0,002$) и чаще на 9,8% [95% доверительный интервал (ДИ, метод Миеттинена – Нурминена) 0,21–30,3] выполнялась релапаротомия (3/21 (14,3%) против 21/469 (4,5%), $p = 0,077$); послеоперационная летальность была сопоставима (1/21 (4,8%) против 19/469 (4,1%), $p = 0,591$). В группе ПДР с резекцией печени медиана общей выживаемости составила 11 [95% ДИ 6–16] месяцев, общая 1-, 2- и 3-летняя выживаемость – 39,2, 16,8 и 7,2% соответственно. У больных после ПДР с резекцией печени, не получавших адъювантную химиотерапию ($n = 5$), медиана общей выживаемости составила

6 [95% ДИ 5–7] месяцев, тогда как у пациентов, получавших химиотерапию ($n = 15$), – 13 [95% ДИ 6–16] месяцев ($p = 0,006$). Общая 3-летняя выживаемость больных после ПДР с резекцией печени при проведении адъювантной химиотерапии была 11,5%. В группе пациентов после ПДР с резекцией печени, которым выполнена радикальная операция (R0), медиана общей выживаемости составила 13 [95% ДИ 6–32] месяцев, в случае резекции R1 – 6 [95% ДИ 6–7] месяцев, R2 – 6 [95% ДИ 6–7] месяцев ($p = 0,021$). Медиана общей выживаемости больных после ПДР с резекцией печени при степени дифференцировки опухоли G1 была 17 [95% ДИ 6–32] месяцев.

Заключение. Хирургическое лечение как компонент комбинированной терапии при олигометастатическом раке головки поджелудочной железы можно рассматривать у определенной категории больных: в случае высокой степени дифференцировки опухоли, при условии обязательной предварительной оценки возможности выполнения резекции R0 и проведения системной химиотерапии.

Ключевые слова: панкреатодуоденальная резекция, олигометастазы, рак поджелудочной железы, резекция печени, общая выживаемость

Для цитирования: Егоров ВИ, Котельников АГ, Патютко ЮИ, Подлужный ДВ, Поляков АН, Кудашкин НЕ, Даминов АН. Есть ли место для хирургического лечения при олигометастатическом протоковом раке головки поджелудочной железы? Альманах клинической медицины. 2024;52(5): 249–258. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-029

Поступила 28.08.2024; доработана 10.10.2024; принята к публикации 28.10.2024; опубликована онлайн 11.11.2024

¹ ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, Российская Федерация

² ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала»; 420029, г. Казань, ул. Сибирский тракт, 29, Российская Федерация

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115522, г. Москва, Каширское шоссе, 23, Российская Федерация



Протоковый рак поджелудочной железы (РПЖ) – агрессивное злокачественное новообразование, характеризующееся неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. На момент установления диагноза примерно у 50% больных выявляются отдаленные метастазы [1, 2]. Прогнозируется, что в Европе и Северной Америке по показателю смертности в структуре онкологических заболеваний РПЖ уже в ближайшие годы поднимется с третьего на второе место [3].

При наличии даже солитарного отдаленного метастаза хирургическое лечение противопоказано, что переводит протоковый РПЖ в разряд неоперабельной опухоли. Такой позиции придерживается большая часть профессионального сообщества [4–6]. Основной аргумент – неудовлетворительные показатели выживаемости больных протоковым РПЖ и низкая эффективность противоопухолевой лекарственной терапии, в отличие от нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, когда при наличии метастазов в печени хирургическое лечение признано целесообразным [7, 8].

Благодаря современным схемам химиотерапии (гемцитабин / наб-паклитаксел, FOLFIRINOX (англ. FOLinic acid + Fluogouracil + IRINotecan + OXaliplatin – фолинат кальция + фторурацил + иринотекан + оксалиплатин)) улучшились показатели общей выживаемости больных протоковым РПЖ [9, 10], что позволило поднять вопрос о хирургическом лечении при так называемом олигометастатическом РПЖ [11–13]. Термин «олигометастатическая опухоль» ввели в 1995 г. S. Hellman и R.R. Weichselbaum для обозначения переходной стадии заболевания между локализованным и генерализованным раком [14].

Цель данного исследования – определить роль хирургического лечения при протоковом раке головки поджелудочной железы с олигометастазами в печени и установить показания для его проведения.

Материал и методы

Проведено ретроспективное когортное двучетное сравнительное исследование. Данные получены из медицинских карт пациентов, которые с января 2011 по апрель 2024 г. были прооперированы по поводу РПЖ с метастазами в печени в двух учреждениях: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ им. профессора М.З. Сигала».

Критериями включения служили наличие в историях болезни данных о морфологическом подтверждении протокового рака головки поджелудочной железы и метастаза(ов) в печени, выполнении панкреатодуоденальной резекции (ПДР), в случае удаления метастазов в печени – о макроскопическом удалении всех очагов R0 с подтверждением по результатам интраоперационного ультразвукового исследования (УЗИ), уровне СА 19-9 < 2000 Ед/мл. Критерии исключения: данные о наличии синхронных отдаленных метастазов в других органах, кроме печени; уровень СА 19-9 > 2000 Ед/мл; удаление не всех очагов в печени; другие гистотипы опухолей головки поджелудочной железы; пробные лапаротомии или формирование только обходных анастомозов.

В основную группу включен 21 пациент, перенесший ПДР с резекцией печени по поводу протокового РПЖ с метастазами в печени. У всех больных метастазы в печени не были диагностированы на дооперационном этапе и выявлены во время операции. Всем пациентам выполняли интраоперационное УЗИ печени для оценки распространенности метастазов. Оценивали возможность удаления всех очагов, учитывая их солитарный или единичный характер, после чего бригадой хирургов принималось решение о выполнении условно радикальной операции. Критерием проведения такой операции также был уровень СА 19-9 < 2000 Ед/мл. Для сравнения непосредственных результатов хирургического лечения была отобрана когорта больных, которым в тот же временной период выполняли ПДР без резекции смежных органов при протоковом РПЖ, – 469 наблюдений. Таким образом, всего проанализированы данные 490 пациентов.

Исследовали такие параметры, как клиничко-демографические показатели больных (пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ)), общий медицинский анамнез (данные о сопутствующих заболеваниях), оценка общего состояния по шкале ECOG (англ. Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная объединенная онкологическая группа), оценка физического статуса по шкале ASA (англ. American Society of Anesthesiologists – Американское общество анестезиологов), осложнения со стороны первичной опухоли, осложнения послеоперационного периода, показатели опухоли, радикальность операции, уровень СА 19-9. Учитывали 30-дневную послеоперационную летальность. При анализе показателей выживаемости началом наблюдения считали дату операции.

Этическая экспертиза: включение данных в исследование проводили на основании подписанного



информированного добровольного согласия на обследование и лечение, а также использование полученной медицинской информации в обезличенной форме в научных целях. Протокол исследования в этическом комитете не рассматривали.

Статистический анализ осуществляли с использованием программы StatTech v.4.3.3 (ООО «Статтех», Россия). Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Сравнение двух групп по количественным показателям выполняли с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности – с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10, точный критерий Фишера рассчитывали с помощью функции fisher.test в языке R 4.3.3). Оценку функции выживаемости пациентов проводили методом Каплана – Мейера, анализ выживаемости пациентов – методом регрессии Кокса. Различия общей выживаемости оценивали с помощью теста отношения правдоподобия. Различия показателей считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

При сравнении клинико-демографических характеристик пациентов (табл. 1) выявлены следующие статистически значимые межгрупповые различия: в группе ПДР с резекцией печени по сравнению с группой ПДР без резекции печени не было больных со статусом 3 по шкале ASA ($p = 0,033$), чаще регистрировали ретроперитонеальную инвазию ($p = 0,024$) и низкую степень дифференцировки опухоли ($p = 0,021$), был выше уровень СА 19-9 ($p < 0,001$); в группе ПДР без резекции печени чаще встречалась гипертоническая болезнь ($p = 0,006$), больные чаще получали неoadъювантную химиотерапию ($p = 0,005$). Других статистически значимых различий при анализе не установлено (см. табл. 1). Необходимо отметить, что выполнение операций R1 и R2 в группе ПДР с резекцией печени было связано с первичной опухолью в поджелудочной железе, а не с метастазами в печени.

ПДР по поводу протокового РПЖ с удалением всех метастатических очагов в печени выполнена 21 пациенту. В большинстве случаев метастазы в печени были солитарными (57,1%) и располагались в левой доле печени (61,9%) (табл. 2). Медиана размеров очагов в печени составила 1 [1,00; 1,50] см. Связи метастазов в печени с сосудами по данным интраоперационного УЗИ

Таблица 1. Клинико-демографические характеристики больных протоковым раком головки поджелудочной железы с метастазами в печени, перенесших панкреатодуоденальную резекцию

Показатель, абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	ПДР с резекцией печени (M1), n = 21	ПДР без резекции печени (M0), n = 469	Значение p
Пол:			
мужской	11 (52,4)	204 (43,5)	0,422
женский	10 (47,6)	265 (56,5)	
Возраст, полных лет	59 [53; 65]	62 [57; 67]	0,154
Индекс массы тела, кг/м ²	25 [23; 27]	25 [22; 28]	0,999
Размер опухоли:			
T1	0 (0,0)	19 (4,1)	0,492
T2	3 (14,3)	121 (25,8)	
T3	18 (85,7)	314 (67,0)	
T4	0 (0,0)	15 (3,2)	
Регионарные метастазы:			
N0	9 (42,9)	232 (49,5)	0,821
N1	11 (52,4)	206 (43,9)	
N2	1 (4,8)	31 (6,6)	
Статус пациента по шкале ECOG:			
0–1	18 (85,7)	335/371* (90,3)	0,453
2–3	3 (14,3)	36/371* (9,7)	



Статус пациента по классификации ASA:

1–2	21 (100,0)	303/371* (81,7)	0,033
3	0	68/371* (18,3)	
СД не ИП	2 (9,5)	61/371* (16,4)	0,550
СД ИП	1 (4,8)	28/371* (7,5)	> 0,999
ИБС	5 (23,8)	110/371* (29,6)	0,806
ИБС, стенокардия напряжения	4 (19,0)	73/371* (19,7)	> 0,999
ИБС, постинфарктный кардиосклероз	1 (4,8)	20/371* (5,4)	> 0,999
ИБС, нарушение ритма сердца	0 (0,0)	29/370* (7,8)	0,387
Цереброваскулярная болезнь	1 (4,8)	15/371* (4,0)	0,593
Гипертоническая болезнь	5 (23,8)	210/371* (56,6)	0,006
Ожирение	3 (14,3)	65 (13,9)	> 0,999
Анемия	2 (9,5)	37 (7,9)	0,680
Желтуха	15 (71,4)	358 (76,3)	0,604
Гистогенез опухоли:			
аденокарцинома	20 (95,2)	450 (95,9)	0,4
муцинозная аденокарцинома	0 (0,0)	10 (2,1)	
смешанный рак	1 (4,8)	4 (0,9)	
недифференцированный рак	0	4 (0,9)	
перстневидноклеточный рак	0	1 (0,2)	
Дифференцировка опухоли:			
G1	3 (14,3)	51 (11,6)	0,021
G2	11 (52,4)	334 (75,7)	
G3	7 (33,3)	56 (12,7)	
Ретроперитонеальная инвазия	16 (76,2)	235 (50,1)	0,024
Периневральная инвазия	9/15* (60,0)	315/456* (69,1)	0,571
Инвазия в вены	5/19* (26,3)	74/468* (15,8)	0,212
Резекция вен	5 (23,8)	97 (20,7)	0,783
Степень радикальности операции:			
R0	16 (76,2)	353 (75,3)	0,263
R1	3 (14,3)	99 (21,1)	
R2	2 (9,5)	17 (3,6)	
Плотность железы:			
мягкая	3 (14,3)	138 (29,4)	0,216
плотная	18 (85,7)	331 (70,6)	
Диаметр протока, см	0,4 [0,3; 0,5]	0,5 [0,3; 0,6]	0,221
Неoadъювантная химиотерапия	2 (9,5)	185 (39,4)	0,005
Адъювантная химиотерапия	15 (71,4)	326 (69,5)	> 0,999
СА 19-9, Ед/мл	803 [349; 1600]	77,1 [28,2; 241,4]	< 0,001

ASA (American Society of Anesthesiologists) – Американское общество анестезиологов, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) – Восточная объединенная онкологическая группа, Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИП – инсулинопотребный, СД – сахарный диабет, ПДР – панкреатодуоденальная резекция

* Данные были доступны не для всех пациентов



не обнаружено. Очаги в печени обычно располагались поверхностно подкапсульно или на глубине не более 1 см, за исключением 4 случаев, когда были выявлены интрапаренхиматозные метастазы. Вмешательства на печени у 11 больных были в объеме атипичной резекции, у 6 – сегментэктомии, у 4 – бисегментэктомии.

Как видно из данных табл. 3, операции в группе ПДР с резекцией печени значимо чаще сопровождались внутрибрюшным абсцессом ($p = 0,002$). И хотя по показателю релапаротомии межгрупповые различия не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,077$, точный критерий Фишера), расчет 95% двустороннего доверительного интервала (ДИ) для разности частот по методу Миеттинена – Нурминена показывает, что в группе ПДР с резекцией печени релапаротомия осуществлялась на 9,8% [95% ДИ 0,21–30,3] чаще, чем в группе ПДР без резекции печени. Это стоит учитывать с целью минимизации рисков для пациентов. Из 3 случаев релапаротомии в группе

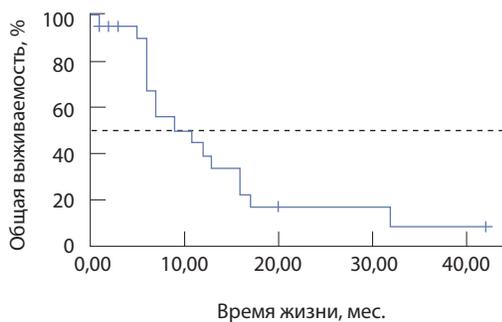
Таблица 2. Характеристика метастатических узлов в печени у пациентов в группе панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени ($n = 21$)

Показатель	Количество пациентов, абс. (%)
Количество метастазов:	
1	12 (57,1)
2	7 (33,3)
3	1 (4,8)
4	1 (4,8)
Локализация метастазов:	
правая доля	7 (33,3)
левая доля	13 (61,9)
обе доли	1 (4,8)
Максимальные размеры:	
до 1 см	15 (71,4)
более 1,1 см	6 (28,6)

Таблица 3. Непосредственные исходы операции в группах исследования

Показатель, абс. (%) / Ме [Q1; Q3]	ПДР с резекцией печени (M1), $n = 21$	ПДР без резекции печени (M0), $n = 469$	Значение p
Осложнения, класс по Clavien – Dindo:	12 (57,1)	310 (66,1)	0,481
1	2 (9,5)	65 (13,9)	–
2	0	112 (23,9)	
3А	7 (33,3)	100 (21,3)	
3Б	2 (9,5)	12 (2,6)	
4	0	2 (0,4)	
5	1 (4,8)	19 (4,1)	
Несостоятельность билиодигестивного анастомоза	2 (9,5)	28 (6,0)	0,373
Панкреонекроз	0	3 (0,6)	> 0,999
Кишечный свищ	1 (4,8)	8 (1,7)	0,331
Внутрибрюшной абсцесс	4 (19,0)	10 (2,2)	0,002
Кровотечение из области операции	1 (4,8)	31 (6,7)	> 0,999
Кровотечение из язв желудка	1 (4,8)	32 (6,9)	> 0,999
Панкреатический свищ, тип по классификации ISGPF (2016):	7 (33,3)	82 (17,5)	0,08
ВL	1 (4,8)	8 (1,7)	–
В	5 (23,8)	67 (14,3)	
С	1 (4,8)	7 (1,5)	
Релапаротомия	3 (14,3)	21 (4,5)	0,077
Пневмония	1 (4,8)	16 (3,4)	0,531
Сахарный диабет	1 (4,8)	34 (7,2)	> 0,999
Гастростаз	6 (28,6)	172 (36,7)	0,498
Кровопотеря, мл	700 [300; 1200]	500 [250; 1120]	0,354
Летальность	1 (4,8)	19 (4,1)	0,591

ISGPF (International Study Group on Pancreatic Fistula) – Международная рабочая группа по изучению панкреатических фистул, Ме – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль, ПДР – панкреатодуоденальная резекция



Наблюдений	21	9	2	2	1
Цензурировано	0	3	4	4	4
Событий	0	9	15	15	16

Рис. 1. Общая выживаемость больных после панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени

ПДР с резекцией печени одна была по поводу несостоятельности билиодигестивного анастомоза, вторая обусловлена панкреатическим свищем с аррозивным кровотечением, третья – тромбозом резецированной верхней брыжеечной вены (ререзекция вены с протезированием). В 4 случаях развился внутрибрюшной абсцесс, из них у 3 больных – после перенесенной релапаротомии. Послеоперационная летальность в обеих группах не имела статистически значимых различий ($p = 0,591$).

В группе ПДР с резекцией печени медиана общей выживаемости составила 11 [95% ДИ 6–16] месяцев; показатели общей 1-, 2- и 3-летней выживаемости – 39,2, 16,8 и 7,2% соответственно (рис. 1).

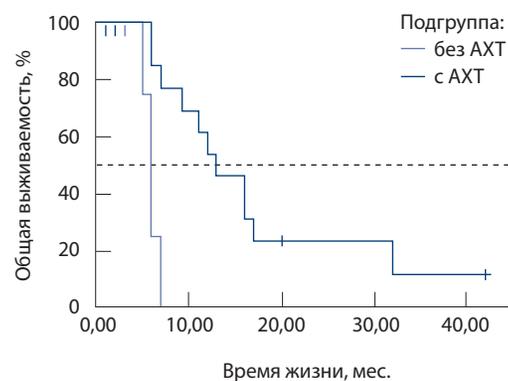
Мы проанализировали влияние адъювантной химиотерапии (АХТ) на общую выживаемость в группе ПДР с резекцией печени (рис. 2). Из 20 пациентов АХТ получили 15 (75%): 7 (46,6%) – гемцитабин, 4 (26,7%) – гемцитабин + капецитабин, 2 (13,3%) – капецитабин, 1 (6,7%) – гемцитабин + оксалиплатин, 1 (6,7%) – FOLFIRINOX. Медиана количества циклов АХТ составила 6. Комбинированная АХТ проведена всего 6 (30%) больным, перенесшим операцию (1 больной умер в послеоперационном периоде). Из 15 пациентов 3 (20%) получили 2-ю линию АХТ по поводу прогрессирования болезни, из них один в дальнейшем получил 3-ю линию противоопухолевой лекарственной терапии. Медиана общей выживаемости в подгруппе без АХТ ($n = 5$) составила 6 [95% ДИ 5–7] месяцев, а в подгруппе получавших АХТ ($n = 15$) – 13 [95% ДИ 6–16] месяцев. Различия общей выживаемости, оцененные с помощью теста отношения правдоподобия, оказались статистически значимы ($p = 0,006$). Общая 3-летняя выживаемость больных с АХТ составила 11,5%.

При оценке рисков вероятность смерти на фоне прогрессирования заболевания в отдаленном периоде уменьшалась при проведении АХТ в 9,3 раза по сравнению с больными, не получавшими АХТ (отношение рисков (ОР) 0,107 [95% ДИ 0,023–0,509], $p = 0,005$).

Проведен анализ общей выживаемости больных после ПДР с резекцией печени в зависимости от степени дифференцировки опухоли. Медиана общей выживаемости в подгруппе G1 составила 17 [95% ДИ 6–32] месяцев, в подгруппе G2 – 11 [95% ДИ 6–16] месяцев, в подгруппе G3 – 6 [95% ДИ 5–12] месяцев ($p = 0,18$).

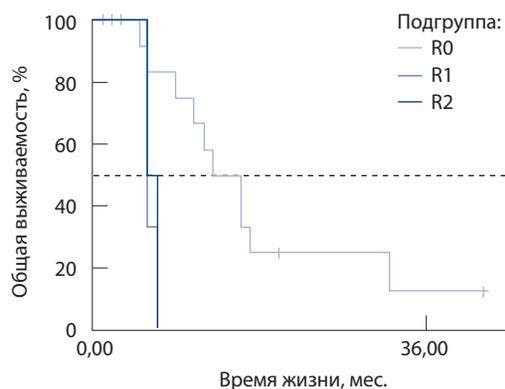
При анализе общей выживаемости в зависимости от степени радикальности операции (рис. 3) установлено, что медиана общей выживаемости в подгруппе R0 составила 13 [95% ДИ 6–32] месяцев, в подгруппе R1 – 6 [95% ДИ 6–7] месяцев, в подгруппе R2 – 6 [95% ДИ 6–7] месяцев ($p = 0,021$). При оценке зависимости рисков от степени радикальности операции отмечено, что вероятность летальности в отдаленном периоде увеличивалась при R1 в 9,9 раза (ОР 9,9 [95% ДИ 1,58–63,09], $p = 0,014$), при R2 – в 8,5 раза (ОР 8,5 [95% ДИ 1,17–62,83], $p = 0,034$).

Показатели общей выживаемости в группе ПДР с резекцией печени не зависели от пола, возраста, статуса по ECOG, ASA, ИМТ, pT (патоморфологическая характеристика распространенности первичной опухоли) и N (наличие и отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах)



	Без АХТ				С АХТ				
Наблюдений	5	0	0	0	15	9	2	2	1
Цензурировано	0	1	1	1	0	2	3	3	3
Событий	0	4	4	4	0	4	10	10	11

Рис. 2. Общая выживаемость в группе панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени в зависимости от получения адъювантной химиотерапии (АХТ)



	R0	
Наблюдений	15	1
Цензурировано	0	4
Событий	0	10
	R1	
Наблюдений	3	0
Цензурировано	0	0
Событий	0	3
	R2	
Наблюдений	2	0
Цензурировано	0	0
Событий	0	2

Рис. 3. Общая выживаемость в группе панкреатодуоденальной резекции с резекцией печени в зависимости от радикальности операции

опухоли, наличия ретроперитонеальной и периневральной инвазии, инвазии в венах, панкреатического свища, от количества, размеров и локализации метастатических очагов в печени, уровня СА 19-9.

Обсуждение

В настоящее время вопрос резекции поджелудочной железы и печени при протоковом РПЖ с единичными метастазами в печени дискутируется. Отмечено, что у некоторых пациентов с изолированными солитарными или единичными метастазами РПЖ в печени можно достичь достоверного улучшения выживаемости при комбинации лекарственного и хирургического методов лечения [15–17]. А. Namad и соавт. представили наиболее крупный анализ результатов лечения 137 пациентов с РПЖ, перенесших одномоментную резекцию поджелудочной железы и печени. У больных метастатическим РПЖ после хирургического лечения в сочетании с химиотерапией медиана общей выживаемости была статистически значимо больше по сравнению с теми, кто получал только химиотерапию (15,6 против 8,1 месяца, $p < 0,001$) [18]. В работе S. Sato и соавт. медиана выживаемости больных РПЖ с изолированными метастазами в печень составила 9,9 [95% ДИ 8,3–10,9] месяца в группе пациентов, которые получали

только химиотерапию, 10,4 [95% ДИ 6,6–17,8] месяца в группе пациентов без химиотерапии, которым проводилась резекция поджелудочной железы и печени в связи со случайно выявленными интраоперационно метастазами, и 36,7 [95% ДИ 19,0–84,8] месяца в группе конверсионной операции ($p < 0,001$) [19]. В нашем исследовании адъювантная лекарственная терапия значимо увеличивала выживаемость больных при олигометастатическом РПЖ после хирургического лечения; больных с олигометастатическим РПЖ, которые получали бы только лекарственную терапию (без хирургического лечения), не было. По данным литературы, медиана выживаемости пациентов, получавших только лекарственную терапию, варьирует от 3,4 до 9,9 месяца [18, 19].

Ряд исследователей отводят неоадъювантной лекарственной терапии при олигометастатическом протоковом РПЖ достаточно значимую роль, а отсутствие отрицательной динамики со стороны опухолевого процесса на ее фоне считают одним из важных критериев и показаний для проведения хирургического лечения [18, 20]. В нашем исследовании только 2 (9,5%) больных получили неоадъювантную терапию: один – 6 курсов FOLFIRINOX, второй – 2 курса по схеме «гемцитабин + капецитабин». Это можно объяснить тем, что у всех наших пациентов метастаз(ы) в печени были интраоперационной находкой (не были диагностированы на этапе дооперационного обследования) и, учитывая солитарный или единичный характер и малые размеры очагов, было решено выполнить условно радикальную операцию.

К ограничениям нашего исследования следует отнести его ретроспективный характер и невозможность выполнить оценку течения заболевания до операции на фоне неоадъювантной химиотерапии. Y. Ushida и соавт. установили, что одним из показаний для операций при РПЖ с олигометастазами в печени служит отсутствие прогрессирования опухолевого процесса на фоне неоадъювантной химиотерапии [20]. Следует также отметить, что большинство схем АХТ, которые применялись для лечения наших больных, не являются на сегодняшний день самыми эффективными при протоковом РПЖ [7, 8]. Комбинированная терапия олигометастатического протокового РПЖ с применением новых и эффективных схем неоадъювантной и АХТ и хирургического лечения, предположительно, позволит улучшить показатели общей выживаемости этой категории больных.

В данном исследовании нам было важно показать, что операции при олигометастатическом РПЖ сопоставимы по непосредственным исходам



с ПДР в стандартном объеме и что у некоторых больных олигометастатическим РПЖ хирургическое лечение имеет право на существование как компонент комбинированного лечения. Полученные нами показатели 3-летней общей выживаемости и медиана продолжительности жизни 17 месяцев для больных столь агрессивным раком с наличием отдаленных метастазов могут быть основанием для проведения спланированных исследований. Это представляется важным, так как действующие рекомендации полностью исключают такую возможность при протоковом РПЖ с изолированными метастазами в печени [4–6]. Доводами в пользу хирургического лечения олигометастатического РПЖ могут быть два аргумента: 1) гистогенез опухоли (протоковый РПЖ) является благоприятным фактором в плане непосредственных исходов операций по сравнению с иными злокачественными новообразованиями периампулярной зоны; 2) условно радикальное удаление панкреатодуоденального комплекса, даже при резектабельных единичных метастазах в печени, одновременно обеспечивает профилактику трех осложняющих течение заболевания синдромов: рецидивирующей механической желтухи, дуоденальной непроходимости и дуоденального кровотечения [21].

В настоящее время не разработаны общепринятые критерии олигометастатического РПЖ. По мнению F. Gebauer и соавт., таковым можно назвать РПЖ с изолированными метастазами в печени в количестве не более 4 и с исходным уровнем СА 19-9 не более 1000 Ед/мл. Пациенты, соответствующие данным критериям, имели лучшую общую выживаемость при метастатическом РПЖ [22]. М. Yamanaка и соавт. считают, что к олигометастатическому РПЖ можно отнести пациентов с исходным уровнем СА 19-9 менее 2000 Ед/мл и наличием до 4 метастатических узлов, максимальный диаметр которых не превышает 5 см [23]. Y. Ushida и соавт. показали, что достоверными факторами лучшего прогноза

при метастатическом РПЖ являются снижение концентрации СА 19-9 в крови до нормальных значений, оценка 0 баллов по модифицированной прогностической шкале Глазго, уменьшение размеров опухоли после химиотерапии по данным инструментальных исследований, продолжительность химиотерапии не менее 8 месяцев и выполнение конверсионной операции [20]. Все перечисленные исследования носят ретроспективный характер, в них изучался широкий спектр показателей, на основании которых предложены весьма разные критерии олигометастатического РПЖ.

В нашем исследовании у больных метастатическим РПЖ, которым проводилось хирургическое лечение, позитивными прогностическими факторами были высокая дифференцировка опухоли, операция R0 на поджелудочной железе и печени, проведение системной химиотерапии.

Перспективным направлением видится изучение молекулярно-генетических особенностей РПЖ, определение которых наряду с клиническими и морфологическими критериями позволит более точно и правильно оценить, в каких случаях РПЖ можно считать олигометастатическим [24–27]. Для уточнения роли СА 19-9 и функционального статуса больных как биологических предикторов показателей выживаемости необходимо проведение крупных многоцентровых исследований по лечению олигометастатического РПЖ.

Заключение

Полученные нами непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных олигометастатическим РПЖ в целом с осторожностью позволяют говорить о хирургическом вмешательстве как о допустимом компоненте комбинированного лечения при высокодифференцированной аденокарциноме поджелудочной железы с обязательной предварительной оценкой возможности выполнения R0-резекции и проведения системной химиотерапии. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

В.И. Егоров – сбор клинического материала, статистическая обработка данных, написание текста; А.Г. Котельников – редактирование текста,

утверждение итогового варианта текста рукописи; Ю.И. Патютко – утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.В. Подлужный – редактирование текста, анализ полученных результатов; А.Н. Поляков – сбор клинического материала, написание текста рукописи; Н.Е. Кудашкин – сбор и анализ клинического материала; А.Н. Даминов – сбор клинического материала, написание текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

- He J, Ahuja N, Makary MA, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, Hruban RH, Pawlik TM, Wolfgang CL. 2564 resected periampullary adenocarcinomas at a single institution: trends over three decades. *HPB (Oxford)*. 2014;16(1):83–90. doi: 10.1111/hpb.12078.
- Louvet C, Philip PA. Accomplishments in 2007 in the treatment of metastatic pancreatic cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2008;2(3 Suppl): S37–S41.
- Stoffel EM, Brand RE, Goggins M. Pancreatic cancer: Changing epidemiology and new approaches to risk assessment, early detection, and prevention. *Gastroenterology*. 2023;164(5):752–765. doi: 10.1053/j.gastro.2023.02.012.
- Tempero MA, Malafa MP, Al-Hawary M, Behrman SW, Benson AB, Cardin DB, Chiorean EG, Chung V, Czito B, Del Chiaro M, Dillhoff M, Donahue TR, Dotan E, Ferrone CR, Fountzilas C, Hardacre J, Hawkins WG, Klute K, Ko AH, Kunstman JW, LoConte N, Lowy AM, Moravek C, Nakakura EK, Narang AK, Obando J, Polanco PM, Reddy S, Reyngold M, Scaife C, Shen J, Vollmer C, Wolff RA, Wolpin BM, Lynn B, George GV. Pancreatic adenocarcinoma, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(4):439–457. doi: 10.6004/jnccn.2021.0017.
- Springfeld C, Bailey P, Büchler MW, Neoptolemos JP. ESMO 2023 pancreatic cancer guidelines signal stepwise progress. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2024;13(2):362–365. doi: 10.21037/hbsn-24-37.
- Покатаев ИА, Гладков ОА, Загайнов ВЕ, Кудашкин НЕ, Кучин ДМ, Лядов ВК, Подлужный ДВ, Трякин АА, Федянин МЮ, Черных МВ. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO. 2022;12(3s2-1):530–544. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-530-544. Pokataev IA, Gladkov OA, Zagaynov VE, Kudashkin NE, Kuchin DM, Lyadov VK, Podluzhny DV, Tryakin AA, Fedyanin MYu, Chernykh MV. [Practical recommendations for drug treatment of pancreatic cancer]. *Malignant Tumours: RUSSCO Practical Guidelines*. 2022;12(3s2-1): 530–544. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-530-544.
- Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, Celinski SA, Kooby DA, Staley CA, Stokes JB, Chu CK, Ferrero A, Schulick RD, Choti MA, Menzies G, Strub J, Bauer TW, Adams RB, Aldrighetti L, Capussotti L, Pawlik TM. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: Results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(12):3129–3136. doi: 10.1245/s10434-010-1154-5.
- Ejaz A, Reames BN, Maitzel S, Poultides GA, Bauer TW, Fields RC, Weiss MJ, Marques HP, Aldrighetti L, Pawlik TM. Cytoreductive debulking surgery among patients with neuroendocrine liver metastasis: A multi-institutional analysis. *HPB (Oxford)*. 2018;20(3):277–284. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.039.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, Adenis A, Raoul JL, Gourgou-Bourgade S, de la Fouchardière C, Bennouna J, Bachet JB, Khemissa-Akouz F, Péré-Vergé D, Delbaldo C, Assenat E, Chauffert B, Michel P, Montoto-Grillot C, Ducreux M; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817–1825. doi: 10.1056/NEJMoa1011923.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, Chiorean EG, Infante J, Moore M, Seay T, Tjuland SA, Ma WW, Saleh MN, Harris M, Reni M, Dowden S, Laheru D, Bahary N, Ramanathan RK, Taberner J, Hidalgo M, Goldstein D, Van Cutsem E, Wei X, Iglesias J, Renschler MF. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691–1703. doi: 10.1056/NEJMoa1304369.
- Crippa S, Bittoni A, Sebastiani E, Partelli S, Zanon S, Lanese A, Andrikou K, Muffatti F, Balzano G, Reni M, Cascinu S, Falconi M. Is there a role for surgical resection in patients with pancreatic cancer with liver metastases responding to chemotherapy? *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(10):1533–1539. doi: 10.1016/j.ejso.2016.06.398.
- Tachezy M, Gebauer F, Janot M, Uhl W, Zerbi A, Montorsi M, Perinel J, Adham M, Derveniz C, Agalianos C, Malleo G, Maggino L, Stein A, Izbic J, Bockhorn M. Synchronous resections of hepatic oligometastatic pancreatic cancer: Disputing a principle in a time of safe pancreatic operations in a retrospective multicenter analysis. *Surgery*. 2016;160(1):136–144. doi: 10.1016/j.surg.2016.02.019.
- Frigerio I, Regi P, Giardino A, Scopelliti F, Girelli R, Bassi C, Gobbo S, Martini PT, Capelli P, D'Onofrio M, Malleo G, Maggino L, Viviani E, Butturini G. Downstaging in stage IV pancreatic cancer: A new population eligible for surgery? *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2397–2403. doi: 10.1245/s10434-017-5885-4.
- Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8.
- Hackert T, Niesen W, Hinz U, Tjaden C, Strobel O, Ulrich A, Michalski CW, Büchler MW. Radical surgery of oligometastatic pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(2):358–363. doi: 10.1016/j.ejso.2016.10.023.
- Wright GP, Poruk KE, Zenati MS, Steve J, Bahary N, Hogg ME, Zuriekat AH, Wolfgang CL, Zeh HJ 3rd, Weiss MJ. Primary tumor resection following favorable response to systemic chemotherapy in stage IV pancreatic adenocarcinoma with synchronous metastases: A bi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg*. 2016;20(11):1830–1835. doi: 10.1007/s11605-016-3256-2.
- Klein F, Puhl G, Guckelberger O, Pelzer U, Pulankavumkal JR, Guel S, Neuhaus P, Bahra M. The impact of simultaneous liver resection for occult liver metastases of pancreatic adenocarcinoma. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:939350. doi: 10.1155/2012/939350.
- Hamad A, Underhill J, Ansari A, Thayaparan V, Cloyd JM, Li Y, Pawlik TM, Tsung A, Abushahin L, Ejaz A. Surgical treatment of hepatic oligometastatic pancreatic ductal adenocarcinoma: An analysis of the National Cancer Database. *Surgery*. 2022;171(6):1464–1470. doi: 10.1016/j.surg.2021.12.029.
- Satoi S, Yamamoto T, Hashimoto D, Yamaki S, Matsui Y, Ikeura T, Boku S, Shibata N, Tsybulskiy D, Sekimoto M. Oncological role of surgical resection in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma with liver-only synchronous metastases in a single-center retrospective study. *J Gastrointest Oncol*. 2023;14(6):2587–2599. doi: 10.21037/jgo-23-655.
- Ushida Y, Inoue Y, Oba A, Mie T, Ito H, Ono Y, Sato T, Ozaka M, Sasaki T, Saiura A, Sasahira N, Takahashi Y. Optimizing indications for conversion surgery based on analysis of 454 consecutive Japanese cases with unresectable pancreatic cancer who received modified FOLFIRINOX or gemcitabine plus nab-paclitaxel: A single-center retrospective study. *Ann Surg Oncol*. 2022;29(8):5038–5050. doi: 10.1245/s10434-022-11503-6.
- Søreide K, Labori KJ. Risk factors and preventive strategies for post-operative pancreatic fistula after pancreatic surgery: A comprehensive review. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(10):1147–1154. doi: 10.3109/00365521.2016.1169317.
- Gebauer F, Damanakis AI, Popp F, Quaas A, Kütting F, Lutz K, Held S, Deuß B, Göser T, Waldschmidt D, Bruns C. Study protocol of an open-label, single arm phase II trial investigating the efficacy, safety and quality of life of neoadjuvant chemotherapy with liposomal irinotecan combined with Oxaliplatin and 5-fluorouracil/Folinic acid followed by curative surgical resection in patients with hepatic Oligometastatic adenocarcinoma of the pancreas (HOLIPANC). *BMC Cancer*. 2021;21(1):1239. doi: 10.1186/s12885-021-08966-3.
- Yamanaka M, Hayashi M, Yamada S, Sonohara F, Takami H, Inokawa Y, Shimizu D, Hattori N, Kanda M, Tanaka C, Nakayama G, Koike M, Kodera Y. A possible definition of oligometastasis in pancreatic cancer and associated survival out-



comes. *Anticancer Res.* 2021;41(8):3933–3940. doi: 10.21873/anticancer.15189.

24. Kajioka H, Kagawa S, Ito A, Yoshimoto M, Sakamoto S, Kikuchi S, Kuroda S, Yoshida R, Umeda Y, Noma K, Tazawa H, Fujiwara T. Targeting neutrophil extracellular traps with thrombomodulin prevents pancreatic cancer metastasis. *Cancer Lett.* 2021;497:1–13. doi: 10.1016/j.canlet.2020.10.015.

25. Wang Y, Jiang XM, Feng ZX, Li XL, Zhang WL. Long noncoding RNA PCAT-1 accelerates the metastasis of pancreatic cancer by repressing RBM5. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1164. doi: 10.26355/eurrev_202102_24810.

26. Buscail L, Bournet B, Cordelier P. Role of oncogenic KRAS in the diagnosis, prognosis and treatment of pancreatic cancer. *Nat Rev Gas-*

troenterol Hepatol. 2020;17(3):153–168. doi: 10.1038/s41575-019-0245-4.

27. Huo Y, Zhou Y, Zheng J, Jin G, Tao L, Yao H, Zhang J, Sun Y, Liu Y, Hu LP. GJB3 promotes pancreatic cancer liver metastasis by enhancing the polarization and survival of neutrophil. *Front Immunol.* 2022;13:983116. doi: 10.3389/fimmu.2022.983116.

Is there a place for surgery in oligometastatic ductal carcinoma of the pancreatic head?

V.I. Egorov^{1,2,3} • A.G. Kotelnikov³ • Yu.I. Patyutko³ • D.V. Podluzhny³ • A.N. Polyakov³ • N.E. Kudashkin³ • A.N. Daminov²

Background: New chemotherapy regimens (gemcitabine / nab-paclitaxel, FOLFIRINOX) have improved overall survival rates in ductal carcinoma, which has renewed the interest in surgical treatment for isolated liver metastases.

Aim: To identify the role of surgery in ductal carcinoma of the pancreatic head with liver oligometastases.

Methods: We retrospectively analyzed the data from 490 patients with morphologically verified ductal carcinoma of the pancreatic head in two specialized centers, who had undergone pancreatoduodenectomy (PD) from January 2011 to April 2024. In 21 patients, PD was performed simultaneously with liver resection (liver oligometastases were found during the surgery).

Results: In the postoperative period after PD with liver resection, compared to that after PD without liver resection, intra-abdominal abscesses were more frequent (4/21 (19.0%) versus 10/469 (2.2%), $p = 0.002$) and relaparotomy was performed more often by 9.8% [95 confidence interval (CI, Miettinen-Nurminen score method) 0.21–30.3] (3/21 (14.3%) versus 21/469 (4.5%), $p = 0.077$). The postoperative death rates were comparable (1/21 (4.8%) versus 19/469 (4.1%), $p = 0.8$). The median overall survival of the patients after PD with liver resection was 11 (95% CI: 6–16) months, and overall 1-, 2-, and 3-year survival rates were 39.2, 16.8 and 7.2%, respectively. In the patients after PD with liver resection without any adjuvant chemotherapy

($n = 5$), the median overall survival was 6 (95% CI: 5–7) months, and in those with chemotherapy, 13 (95% CI: 6–16) months ($p = 0.006$). The overall three-year survival of the patients after PD with liver resection and adjuvant chemotherapy was 11.5%. In the patients after PD with liver resection R0, the median overall survival was 13 (95% CI: 6–32) months, with R1 resection 6 (95% CI: 6–7), and with R2 resection 6 (95% CI: 6–7) months ($p = 0.021$). The median overall survival of patients after PD with liver resection for G1 tumors was 17 (95% CI: 6–32) months.

Conclusion: Surgery as a component of combination therapy for oligometastatic pancreatic head cancer can be considered in a certain category of patients with high tumor differentiation grade and mandatory preliminary assessment of the feasibility of R0 surgery and systemic chemotherapy.

Key words: pancreatoduodenectomy, oligometastasis, pancreatic cancer, liver resection, overall survival

For citation: Egorov VI, Kotelnikov AG, Patyutko Yul, Podluzhny DV, Polyakov AN, Kudashkin NE, Daminov AN. Is there a place for surgery in oligometastatic ductal carcinoma of the pancreatic head? *Almanac of Clinical Medicine.* 2024;52(5): 249–258. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-029

Received 28 August 2024; revised 10 October 2024; accepted 28 October 2024; published online 11 November 2024

Vasilii I. Egorov – MD, PhD, Assistant of the Chair of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy¹, Oncologist, Department of Oncology No. 11 (soft tissues)², Applicant for the Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-1390>
✉ Ul. Butlerova 49, Kazan, 420021, Russian Federation. E-mail: drvasiliy21@gmail.com

Aleksey G. Kotelnikov – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2811-0549>. E-mail: kotelnikovag@mail.ru

Yury I. Patyutko – MD, PhD, Professor, Chief Scientific Advisor, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9254-1346>. E-mail: mikpat@mail.ru

Danil V. Podluzhny – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7375-3378>. E-mail: dr.podluzhny@mail.ru

Alexandr N. Polyakov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5348-5011>. E-mail: dr.alex@gmail.com

Nikolai E. Kudashkin – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Abdominal Oncology No. 2 (tumors of the hepatopancreatobiliary zone)³; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-585X>. E-mail: dr.kudashkin@mail.ru

Albert N. Daminov – MD, Oncologist, Department of Oncology No. 10 (general, emergency and palliative oncology)³; ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-0554-7986>. E-mail: Albert.daminov.1974@mail.ru

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contribution

V.I. Egorov, clinical data collection, statistical analysis, text writing; A.G. Kotelnikov, text editing, approval of the final version of the manuscript; Yu.I. Patyutko, approval of the final version of the manuscript; D.V. Podluzhny, text edition, analysis of the study results; A.N. Polyakov, clinical data collection, text writing; N.E. Kudashkin, clinical data collection; A.N. Daminov, clinical data collection, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Kazan State Medical University; ul. Butlerova 49, Kazan, 420012, Russian Federation

² Republican Clinical Oncology Dispensary named after prof. M.Z. Sigal; ul. Sibirskiy trakt 29, Kazan, 420029, Russian Federation

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Kashirskoe shosse 23, Moscow, 115522, Russian Federation



Оригинальная статья

Низкая чувствительность циркулирующего хромогранина А в диагностике инсулиномы: результаты одноцентрового исследования

Юкина М.Ю.¹ • Трошина Е.А.¹ • Нуралиева Н.Ф.¹ • Реброва О.Ю.^{1,2} • Никанкина Л.В.¹ • Мокрышева Н.Г.¹

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, зав. отделением терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300>
✉ 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация.
E-mail: Yukina.Marina@endocrincentr.ru

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, директор Института клинической эндокринологии¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>.
E-mail: Troshina.Ekaterina@endocrincentr.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения терапии заболеваний щитовидной железы, надпочечников и ожирения¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>.
E-mail: Nuralieva.Nurana@endocrincentr.ru

Реброва Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, профессор Института высшего и дополнительного профессионального образования¹; профессор кафедры медицинской кибернетики и информатики медико-биологического факультета²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>.
E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Никанкина Лариса Вячеславовна – канд. мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>.
E-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

Мокрышева Наталья Георгиевна – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, директор¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>.
E-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Обоснование. Инсулинома – нейроэндокринная опухоль (НЭО), основным клиническим признаком которой является гипогликемический синдром. Вследствие неспецифичности симптомов гипогликемии диагноз инсулиномы в большинстве случаев устанавливается несвоевременно. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению НЭО предлагают в качестве диагностического теста определять универсальный циркулирующий маркер всех НЭО – уровень хромогранина А (ХгА). При этом данные литературы о чувствительности и специфичности ХгА в диагностике инсулиномы противоречивы.

Цель – оценить эффективность исследования ХгА в диагностике инсулиномы.

Материал и методы. В период с 2016 по 2022 г. проведены одномоментное сравнительное и проспективное несравнительное исследование. На первом этапе у 120 пациентов с подозрением на недиабетическую гипогликемию исследовали сывороточный ХгА, выполнено сравнение групп больных с установленным диагнозом инсулиномы (n = 87) и без инсулиномы (n = 33). На втором этапе у пациентов с инсулиномой через 6 [4; 7] месяцев после операции повторно исследовали ХгА. Уровень ХгА до и после операции проанализирован у 74 больных (пациенты с рецидивом недиабетической гипогликемии исключены из анализа).

Результаты. У обследованных без инсулиномы уровень ХгА составил: медиана 0,7 [0,5; 1,1], (минимальное и максимальное значения: 0,1; 2,0) нмоль/л и, с учетом поправки Бонферрони, значимо не отличался от аналогичного показателя пациентов с инсулиномой до оперативного лечения – 1,0 [0,7; 1,4], (0,1; 8,5) нмоль/л (p = 0,045). Концентрация ХгА у пациентов с инсулиномой после операции составила 0,9 [0,7; 1,2], (0; 1,9) нмоль/л и значимо отличалась от соответствующего показателя до операции (p = 0,012,

критерий Вилкоксона). У пациентов с инсулиномой до оперативного лечения повышение ХгА относительно общепринятого референсного диапазона (> 2 нмоль/л) зафиксировано в 11,5% (n = 10) случаев, медиана была 2,5 [2,3; 4,1], (2,3; 8,5) нмоль/л. Статистически значимых связей ХгА с локализацией, числом опухолей, их размером и степенью злокачественности, показателями инсулина и проинсулина, длительностью голодания не установлено. Чувствительность и специфичность определения ХгА составили 12% (95% доверительный интервал (ДИ) 6–20) и 100% (95% ДИ 97–100) соответственно, прогностическая ценность положительного результата – 100% (95% ДИ 69–100), прогностическая ценность отрицательного результата – 30% (95% ДИ 28–32).

Заключение. Исследование ХгА в качестве диагностического теста имеет высокую специфичность и прогностическую ценность положительного результата, однако неопределенность показателя прогностической ценности отрицательного результата неприемлемо высока. Требуется проведение специального исследования для уточнения операционных характеристик ХгА в отношении инсулиномы.

Ключевые слова: инсулинома, хромогранин А, диагностическая эффективность, опухолевый маркер

Для цитирования: Юкина МЮ, Трошина ЕА, Нуралиева НФ, Реброва ОЮ, Никанкина ЛВ, Мокрышева НГ. Низкая чувствительность циркулирующего хромогранина А в диагностике инсулиномы: результаты одноцентрового исследования. Альманах клинической медицины. 2024;52(5): 259–268. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-027

Поступила 04.08.2024; доработана 01.10.2024; принята к публикации 06.10.2024; опубликована онлайн 24.10.2024

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России; 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

Инсулинома – нейроэндокринная опухоль (НЭО), происходящая из β -клеток панкреатических островков, продуцирующая гормоны инсулин, С-пептид и проинсулин. Клинически опухоль проявляется гипогликемическим синдромом, который необходимо дифференцировать от других причин недиабетических гипогликемий (НДГ). При этом гипогликемия может быть симптомом и других образований, например опухолей, продуцирующих инсулиноподобный фактор роста 2 (ИФР2), но наиболее часто это признак именно инсулиномы [1].

Как лабораторная, так и визуализирующая диагностика инсулиномы весьма сложна. На первом этапе следует провести пробу с голоданием длительностью до 72 часов. При подтверждении гиперинсулинемической гипогликемии (инсулин более 3 мЕд/мл, С-пептид более 0,6 пг/мл) инициируется визуализирующая диагностика [2]. Поскольку инсулинома имеет сходную структуру с тканью поджелудочной железы (ПЖ), для ее обнаружения может потребоваться несколько инструментальных методов, в том числе инвазивных, сопряженных с лучевой нагрузкой и высокими финансовыми затратами. Кроме того, схожие лабораторные показатели могут регистрироваться и при других причинах НДГ, которые также следует дифференцировать. Таким образом, очевидна необходимость дополнительного лабораторного маркера инсулин-секретирующего нейроэндокринного новообразования, не требующего проведения технически сложных тестов. Особенно это важно после удаления инсулиномы для подтверждения радикальности лечения и выявления рецидива заболевания.

Исследование хромогранина А (ХгА) длительное время используется в диагностике НЭО. Циркулирующий ХгА считается универсальным маркером НЭО, как функционирующих, так и нефункционирующих. ХгА представляет собой гидрофильный кислый гликопротеин, присутствующий в секреторных гранулах нейроэндокринных клеток. ХгА может определяться как в сыворотке, так и в плазме [3, 4].

Российские клинические рекомендации по НЭО 2022 г. предписывают исследовать ХгА и для диагностики инсулиномы¹. По мнению А. Nakano и соавт., особенно важно определять уровень ХгА при подозрении на рецидив заболевания или метастазирование [5]. При этом результаты многочисленных исследований свидетельствуют об относительно низкой диагностической эффективности определения

ХгА при инсулиноме, прежде всего в сравнении с другими НЭО; чувствительность метода, по данным разных авторов, составляет от 78,6 до 100% [6–11]. В частности, Н. Long и соавт. показали, что уровень ХгА при инсулиноме значительно ниже, чем при прочих панкреатических НЭО [7]. При иммуногистохимическом исследовании ткани инсулиномы окрашиваются на ХгА в существенно меньшей степени по сравнению с прочими панкреатическими НЭО [12].

Не менее важной проблемой видится анализ влияния преаналитических факторов на величину определяемого уровня ХгА. Так, возможность получения ложных результатов при некоторых заболеваниях, лечении программным гемодиализом, приеме ингибиторов протонной помпы, глюкокортикоидов в супрафизиологических дозах, терапии аналогами соматостатина хорошо известна и должна учитываться при интерпретации данных [13–16]. Опубликованы противоречивые данные относительно необходимости определения ХгА строго после ночного голодания [17, 18]. Это может иметь принципиальное значение для пациентов с инсулиномой, забор крови у которых после полноценного ночного голодания (не менее 8 часов) зачастую бывает невозможным в связи с частыми гипогликемиями.

Цель настоящей работы – оценить эффективность исследования ХгА при диагностике инсулиномы.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России в период с 2016 по 2022 г.

Изучали популяцию пациентов с подозрением на НДГ. Критериями включения были мужской или женский пол; возраст 18 лет и старше; подозрение на НДГ (коды Международной классификации болезней (МКБ): E16.1–E16.2). Критерии исключения – беременность; период лактации; острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые, угрожающие жизни состояния: декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хроническая болезнь почек стадии 3б и более, легочная и печеночная недостаточность; лечение программным гемодиализом; прием ингибиторов протонной помпы, глюкокортикоидов в супрафизиологических дозах; терапия аналогами соматостатина; любые другие опухоли, за исключением опухоли ПЖ; множественная опухоль ПЖ; рецидив



инсулиномы после хирургического лечения. Все критерии включения и исключения оценивали на основании данных медицинской документации пациентов. Выборку из изучаемой популяции формировали сплошным способом.

У пациентов с подозрением на НДГ (коды МКБ: E16.1–E16.2) выполнено исследование ХгА и проведена проба с голоданием. По результатам пробы с голоданием у части больных исключена НДГ, остальным проведено дополнительное лабораторно-инструментальное обследование для установления заключительного диагноза. Инсулиному диагностировали в соответствии с критериями клинических рекомендаций Endocrine Society по НДГ [2], а также российских клинических рекомендаций по НЭО¹ на основании выявления гиперинсулинемической гипогликемии в ходе лабораторного обследования и подтверждения наличия опухоли ПЖ при помощи как минимум 2 инструментальных методов диагностики. Далее участников исследования разделили на 2 группы: 1) с инсулиномой; 2) с гипогликемией неопухолевого генеза или исключенной НДГ. Проведено одномоментное сравнительное исследование этих групп.

У пациентов с инсулиномой с положительным исходом операции клинико-лабораторные и инструментальные признаки рецидива инсулиномы устанавливали при наличии гиперинсулинемической гипогликемии в сочетании со структурными изменениями ПЖ. При этом положительным исходом хирургического лечения считали ремиссию гипогликемического синдрома в раннем послеоперационном периоде. В качестве структурных изменений ПЖ, подтверждающих рецидив / персистенцию инсулиномы, рассматривали как новообразования в месте резекции, так и новообразования другой локализации в рамках первично-множественного поражения.

Пациенты с инсулиномой, у которых исследовали ХгА до операции, приглашены для повторного исследования ХгА через 6 [4; 7] месяцев после операции. Далее проведен сравнительный анализ уровня ХгА до и после операции (пациенты с рецидивом НДГ исключены из анализа) – проспективное несравнительное исследование.

Все лабораторные исследования выполняли в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Всем пациентам проводили тест с голоданием (максимально до 72 часов). При завершении пробы исследовали уровни глюкозы, инсулина, С-пептида

и проинсулина сыворотки крови. Анализ крови на глюкозу выполняли на анализаторе Architect plus C 4000 (Abbott Diagnostics, США). Уровни инсулина и С-пептида определяли методом усиленной хемилюминесценции на анализаторе COBAS 6000 (Roche Diagnostics, Швейцария), уровень проинсулина – методом иммуноферментного анализа (Quantikine, RD Systems, США).

Забор крови на ХгА всем участникам исследования производили в утренние часы, через 8–12 часов голодания или после сокращенного периода голодания в случае частых эпизодов гипогликемий, когда профилактика гипогликемий достигалась за счет частого питания, в вакуумные пробирки с инертным гелем из кубитальной вены. Полученные пробы центрифугировали не позднее чем через 15 минут после взятия с использованием центрифуги Eppendorf 5810R (Eppendorf, ФРГ) при температуре 4 °С на скорости 3000 оборотов в минуту в течение 15 минут. Исследование ХгА проводили в сыворотке иммуноферментным методом (Diasource, Бельгия, кат. номер КАРЕРКТ812) согласно инструкции к набору¹¹. Референсный интервал составлял ≤ 2 нмоль/л. У 74 пациентов с инсулиномой забор крови на ХгА осуществляли дважды: до и через 6 [4,0; 7,0] месяцев после оперативного лечения.

Диагноз инсулиномы подтвержден данными гистологического и иммуногистохимического исследований в 100% случаев. На основании изучения медицинской документации проанализированы число, локализация, максимальный размер и степень злокачественности опухолей (степень дифференцировки Grade). Число митозов рассчитывали на 10 полей зрения с объективом 40×/0,65.

Пациентам с гиперинсулинемическим вариантом НДГ выполняли визуализирующие исследования с целью поиска инсулин-продуцирующей опухоли (референсные тесты, минимум 2): компьютерную томографию с контрастным усилением и/или магнитно-резонансную томографию (при необходимости с контрастным усилением) и/или ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Некоторым пациентам визуализирующее исследование выполнено в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России до проведения пробы с голоданием на амбулаторном этапе и повторно в ходе исследования не проводилось.

Пациентам с гипоинсулинемическим вариантом НДГ выполняли исследование ИФР1¹

¹ Для ИФР2-продуцирующих опухолей характерно снижение уровня ИФР1 менее 100 нг/мл за счет его супрессии высоким уровнем ИФР2 и proИФР2.

в анализе крови после ночного голодания для исключения ИФР-продуцирующих опухолей (для визуализации опухоли в подозрительных случаях пациентов направляли на позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой) и соматотропной недостаточности; кортизола и адренокортикотропного гормона крови утром для исключения надпочечниковой недостаточности (при необходимости выполняли пробу с инсулиновой гипогликемией). Исключали также тяжелую органную патологию: печеночную недостаточность (на основании исследования аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего белка крови), почечную недостаточность (на основании нормального уровня креатинина крови).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи пакета STATISTICA v. 13 (TIBCO, США) и StatXact v.8 (Cytel Studio, Inc., США). Для количественных признаков указывали медиану и интерквартильный интервал, а также минимальное и максимальное значения (Me [Q1; Q3], (min; max)). Для выявления связи между количественными показателями использовали оценку коэффициента

корреляции Спирмена, для сравнения групп – критерии Манна – Уитни (U-тест), хи-квадрат, Фримена – Холтона, Вилкоксона. Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез был принят равным 0,05. В случае множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (протокол № 1 от 27.01.2016). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

В группу инсулиномы включено 87 пациентов, в группу без инсулиномы – 33 пациента. В группе без инсулиномы НДГ не подтвердилась у 25 пациентов, у прочих 8 пациентов диагностированы искусственная гипогликемия (n = 8), инсулиновый аутоиммунный синдром (n = 2), надпочечниковая недостаточность (n = 2), врожденный гиперинсулинизм (n = 1). Как видно из данных табл. 1, группы сопоставимы по полу, возрасту, концентрации ХгА, различаются по длительности голодания.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Показатель	Инсулинома (n = 87)	Нет инсулиномы (n = 33)	Значение p (U-тест*)
Женщины, абс. (%)	67 (77)	25 (76)	0,885, тест хи-квадрат
Возраст, годы	48 [38; 59], (19; 85)	43 [35; 52], (23; 71)	0,071
Степень дифференцировки инсулиномы, абс. (%)**:			
G1	29 (60,4)		
G2	17 (35,4)		
G3	2 (4,2)		
Размеры инсулиномы, мм	15 [12; 19], (6; 40)	–	–
Длительность голодания в ходе теста, часы	12 [5; 20], (1; 64)	72 [72; 72], (10; 72)	< 0,001
Длительность голодания перед забором крови, часы	3 [3; 6], (2; 8)	8 [8; 9], (8; 12)	< 0,001
ХгА, нмоль/л (PI ≤ 2 нмоль/л)	0,9 [0,6; 1,4], (0,1; 8,5)***	0,7 [0,5; 1,1], (0,1; 2,0)	0,045

G – Grade, степень дифференцировки опухоли, PI – референсный интервал, ХгА – хромогранин А

Данные представлены в виде абсолютного числа пациентов и их процентной доли в группе либо в виде медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений (Me [Q1; Q3], (min; max))

* P₀ = 0,01 (после применения поправки Бонферрони)

** n = 48: данные иммуногистохимического исследования были доступны не для всех пациентов

*** До операции

**Таблица 2.** Характеристика больных с инсулиномой и повышенным показателем хромогранина А (n = 10)

№ пациента	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Возраст, лет	50	29	60	42	60	65	49	38	44	63
Пол	ж	м	м	ж	ж	ж	ж	ж	ж	ж
Уровень ХгА до операции, нмоль/л	8,5	2,4	2,5	6,8	4,1	2,3	2,3	2,3	3,2	2,5
Локализация инсулиномы в пределах ПЖ	Хвост	Тело	Хвост	Головка	Головка	Головка	Головка	Хвост	Головка	Хвост
Максимальный размер инсулиномы, мм	12	10	13	20	40	18	10	10	11	16
Степень дифференцировки опухоли, G	1	1	2	1	2	1	2	1	1	2
Уровень ХгА после операции, нмоль/л	1,3	1,9	0,7	1,7	0,5	1	1,4	1,6	1,7	0,9
Синдром МЭН1 (клинически или генетически установленный)	–	–	–	МЭН1 (ПГПТ с исходом в гипопаратиреоз после оперативного лечения)	–	–	–	–	МЭН1 (ПГПТ с исходом в гипопаратиреоз после оперативного лечения)	–

G – Grade, степень дифференцировки опухоли, ж – женский пол, м – мужской пол, МЭН1 – множественная эндокринная неоплазия 1-го типа, ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз, ПЖ – поджелудочная железа, ХгА – хромогранин А

Таблица 3. Корреляционный анализ концентрации хромогранина А и клинико-лабораторных показателей пациентов с инсулиномой (n = 87)

Показатель	Описательные статистики	r ^{**} , p ^{***}
Инсулин при завершении пробы с голоданием, мкЕд/мл	17,8 [10,2; 30,6], (3,1; 387,3)	r = 0,138 p = 0,202
Проинсулин при завершении пробы с голоданием, пмоль/л*	12,3 [6,9; 45,3], (5,0; 291,0)	r = 0,044 p = 0,773
C-пептид при завершении пробы с голоданием, нг/мл	3,0 [2,1; 5,0], (0,6; 15,6)	r = 0,167 p = 0,122
Длительность голодания в ходе теста, часы	12,0 [4,5; 20,0], (0,8; 64,0)	r = -0,053 p = 0,633
Длительность голодания перед забором крови, часы	8 [3; 8], (2; 8)	r = -0,047 p = 0,670
Размер инсулиномы, мм	15 [12; 19], (6; 40)	r = 0,112 p = 0,319
Возраст, годы	48 [38; 59], (19; 85)	r = 0,108 p = 0,065

Данные представлены в виде медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений (Me [Q1; Q3], (min; max))

* n = 50: данные были доступны не для всех пациентов

** Коэффициент корреляции Спирмена

*** P₀ = 0,007(после применения поправки Бонферрони)

**Таблица 4.** Предположительные факторы, которые могут быть ассоциированы с повышением хромогранина А (> 2 нмоль/л) при инсулиноме

Характеристика инсулиномы	ХгА > 2 нмоль/л	ХгА ≤ 2 нмоль/л	Значение р** (критерий Фримена – Холтона)
Локализация в ПЖ (n = 87):			
головка	5	24	0,446
тело	1	19	
хвост	4	34	
Степень дифференцировки (n = 48 [†]):			
G1	3	26	0,695
G2	1	16	
G3	0	2	

n – количество пациентов, ПЖ – поджелудочная железа

[†] Данные иммуногистохимического исследования были доступны не для всех пациентов

** P₀ = 0,025 (после применения поправки Бонферрони)

Концентрация ХгА после операции, оцененная у 74 пациентов с инсулиномой, статистически значимо отличалась от соответствующего показателя до операции: 0,9 [0,7; 1,2], (0; 1,9) нмоль/л против 1,0 [0,7; 1,4], (0,1; 8,5) нмоль/л (p = 0,012, критерий Вилкоксона).

У пациентов с инсулиномой до операции повышенные (относительно референсного значения 2 нмоль/л) значения ХгА зафиксированы в 11,5% случаев (n = 10). Характеристика этих больных представлена в табл. 2.

С целью поиска факторов, связанных с повышением ХгА у пациентов с инсулиномой, проведен анализ его статистических связей с уровнем гормональных показателей в момент завершения

пробы, длительностью голодания в ходе теста и перед забором крови, максимальным размером опухоли (табл. 3), локализацией и степенью дифференцировки опухоли (табл. 4), однако какие-либо связи не обнаружены.

При применении принятого в лаборатории референсного порогового значения (2 нмоль/л) чувствительность и специфичность определения ХгА в диагностике инсулиномы составили 12% (95% доверительный интервал (ДИ) 6–20) и 100% (95% ДИ 89–100) соответственно, а прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов (ПЦПР, ПЦОР) – 100% (95% ДИ 69–100) и 30% (95% ДИ 28–32). Расчет операционных характеристик приведен в табл. 5.

Таблица 5. Кросс-табуляция заключительного диагноза и исследования хромогранина А при отрезной точке 2 нмоль/л

Концентрация ХгА	Заключительный диагноз, n		Всего, n
	инсулинома	нет инсулиномы	
Повышена (> 2 нмоль/л)	10	0	10
Не повышена (≤ 2 нмоль/л)	77	33	110
Всего, n	87	33	120

n – число пациентов, ХгА – хромогранин А



Обсуждение

В Российской Федерации исследованию ХгА при инсулиноме посвящена единственная работа, однако результаты приведены для выборки с различными НЭО (68 участников) и число пациентов с инсулиномой не указано [19]¹. Нами проведен анализ уровня маркера исключительно в когорте больных с инсулиномой без включения случаев с другими НЭО, в отличие от работы российских авторов.

В нашем исследовании уровень ХгА у пациентов с инсулиномой до оперативного лечения превышал референсные значения всего в 11,5% случаев, что соответствует некоторым данным литературы [6]. Показатель ХгА, значительно (более чем в 2 раза) превышающий верхнюю границу референсного интервала, в нашем исследовании выявлен всего у 3 пациентов из 10 (№ 1, 4, 5, см. табл. 2). Каких-либо особенностей у этих больных не отмечено, кроме того, что все женского пола.

Считается, что нормальный уровень или незначительное повышение ХгА в редких случаях обусловлены малыми размерами опухоли и ее, как правило, быстрым выявлением в связи с яркой клинической картиной [6, 13]. При этом, несмотря на то что ХгА или РНК данного гликопротеина практически всегда обнаруживается в клетках инсулиномы, уровень секреции ХгА в кровотоке незначителен [6]. Полагают, что ингибирование секреции ХгА происходит под действием высокого уровня инсулина [8]. Но в нашем исследовании не установлено значимой корреляции ХгА с уровнем инсулина и проинсулина при завершении пробы с голоданием, а также с длительностью теста у пациентов с инсулиномой. Как известно, в β -клетках ПЖ происходит процессинг ХгА до панкреастатина, который ингибирует глюкозозависимую секрецию инсулина, а также нарушает опосредованную данным гормоном регуляцию углеводного обмена [20, 21]. Ввиду вышесказанного важно в будущем провести оценку наличия его циркулирующих дериватов, в том числе панкреастатина, с уточнением статистических связей с уровнем основных гормонов (инсулина, проинсулина, С-пептида) и последующим изучением молекулярных механизмов такого взаимодействия в гомеостазе глюкозы. В литературе мы нашли только одну работу (последняя публикация с результатами от 1990 г.), в которой была изучена секреция панкреастатина

у пациента с инсулиномой и зарегистрированы его высокие уровни в крови [22].

Высокая частота повышения ХгА (до 78,6%) в других работах [23], возможно, обусловлена включением только пациентов со злокачественной инсулиномой. Кроме того, нельзя не принимать во внимание, что упомянутые исследования были ретроспективными, анализировались данные более чем за 29 лет, а методы лабораторного анализа ХгА авторами не уточняются. В нашей выборке не было пациентов с низкодифференцированной инсулиномой, участвовало только 2 пациента с высокодифференцированной инсулиномой Grade 3, при этом у них определялся нормальный уровень ХгА. У пациентов с повышенным ХгА показатель Grade не превышал 2-й степени.

В нашей работе не обнаружено статистической связи ХгА и степени дифференцировки Grade, что согласуется с данными X. Qiao и соавт. [8]. При этом в исследовании [8] выявлен более высокий уровень ХгА при локализации инсулиномы в теле и хвосте ПЖ по сравнению с локализацией в головке ПЖ, а также у пациентов старше 48 лет по сравнению с более молодыми. Но в нашей работе локализация инсулиномы в пределах ПЖ не оказывала влияния на уровень ХгА, значимой корреляции с возрастом и с размером инсулиномы также не установлено. Возможно, это обусловлено небольшим объемом выборки.

Для исключения влияния преаналитических факторов на полученные результаты мы оценили степень корреляции уровня ХгА с длительностью периода голодания перед забором крови. Однако значимого влияния длительности голодания на величину показателя ХгА не обнаружено, что соответствует данным литературы [18]. С учетом полученного результата забор крови для исследования ХгА может выполняться вне зависимости от длительности голодания, что особенно актуально для больных инсулиномой, вынужденных часто принимать пищу, а также для рутинного тестирования в других клинических ситуациях.

Таким образом, согласно результатам нашего исследования, использование теста на ХгА для исключения инсулиномы невозможно. Применение этого теста для подтверждения инсулиномы может оказаться актуальным, поскольку ПЦПР составляет 100%, однако в силу высокой неопределенности оценки этой операционной характеристики

¹ Отличительной особенностью нашей работы также является больший объем выборки в сравнении с исследованием, включавшим всего 9 пациентов с инсулиномой (Кузавлева Е.И. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (хирургическое лечение и клиничко-морфологические факторы прогноза): дис. ... канд. мед. наук. М.: МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 2015. 117 с.).



(нижняя граница 95% ДИ равна 69%, ширина ДИ – 31%) судить об этом преждевременно. Необходимо спланировать и провести исследование достаточной статистической мощности, которое обеспечило бы приемлемую точность оценки ПЦПР. Если ДИ для оценки ПЦПР будет располагаться в области высоких (выше 85%) значений, тест на ХгА может оказаться полезным. Поиск более эффективной отрезной точки в настоящем исследовании был нецелесообразен в связи с отсутствием статистически значимых различий этого показателя в сравниваемых группах (см. табл. 1). Однако значимое снижение ХгА после операции, возможно, все же свидетельствует в пользу получения более обнадеживающих результатов при увеличении выборки больных. Кроме того, не исключено, что исследование ХгА с другим типом антител и другим диагностическим методом могло бы показать лучшие результаты. Сегодня исследование ХгА у пациентов с инсулиномой ограничено только клиническими ситуациями, связанными с синдромом множественной нейроэндокринной неоплазии 1-го типа [24], с целью поиска сопутствующих НЭО.

Представляется актуальным поиск дополнительных циркулирующих биохимических

маркеров инсулиномы. В качестве альтернативных могут рассматриваться хромогранин В [25], кокаин- и амфетамин-регулируемый транскрипт, нейроэндокринный секреторный протеин 55 [26], глюкагоноподобный пептид 1, арилалкиламин-N-ацетилтрансфераза, мелатонин, протеин D52 и панкреастатин [22, 27]. Но наиболее перспективными маркерами считаются такие молекулярные опухолевые агенты в кровотоке, как циркулирующие внеклеточные ДНК, циркулирующие опухолевые клетки, малые некодирующие молекулы (микроРНК или длинные некодирующие РНК) и особенно транскрипты крови [28].

Заключение

Диагностическая эффективность исследования ХгА в отношении инсулиномы не установлена. Статистически значимых корреляций локализации, количества и степени злокачественности опухолей с концентрацией ХгА, а также концентрации ХгА с показателями инсулина и проинсулина, размером опухоли и длительностью голодания не обнаружено. В этой связи по-прежнему актуален поиск надежного маркера опухоли, не требующего сложных тестов и манипуляций для его исследования. ©

¹ Нейроэндокринные опухоли. Клинические рекомендации Минздрава России. 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/610_1 (дата обращения 04.08.2024).

² Human Chromogranin A ELISA Kit KAPEPKT812. Available at: https://sceti.co.jp/images/psearch/pdf/DSO_KAPEPKT812_p.pdf (accessed 4 August 2024).

Дополнительная информация

Источники финансирования. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-310 от 20.04.2022).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

М.Ю. Юкина – анализ данных литературы, разработка концепции и дизайна исследования, проведение обследования пациентов, сбор материала, участие в проведении инструментальных исследований, получение, анализ и интерпретация результатов, написание статьи;

Е.А. Трошина – участие в разработке концепции и дизайна исследования, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Н.Ф. Нуралиева – участие в сборе материала, подготовка статьи к публикации; О.Ю. Реброва – внесение существенной (важной) правки в анализ и интерпретацию результатов; Л.В. Никанкина – проведение лабораторных исследований; Н.Г. Мокрышева – одобрение финальной версии рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

1. Iglesias P, Díez JJ. Management of endocrine disease: A clinical update on tumor-induced hypoglycemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):R147–R157. doi: 10.1530/EJE-13-1012.
2. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ; Endocrine Society. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709–728. doi: 10.1210/jc.2008-1410.
3. Gut P, Czarnywojtek A, Fischbach J, Bączek M, Ziemnicka K, Wrotkowska E, Gryczyńska M, Ruchała M. Chromogranin A – unspecific neuroendocrine marker. Clinical utility and potential diagnostic pitfalls. *Arch Med Sci.* 2016;12(1):1–9. doi: 10.5114/aoms.2016.57577.
4. Tsai HJ, Hsiao CF, Chang JS, Chen LT, Chao YJ, Yen CJ, Shan YS. The prognostic and predictive role of chromogranin A in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors – A single-center experience. *Front Oncol.* 2021;11:741096. doi: 10.3389/fonc.2021.741096.



5. Nakano A, Takeda A, Takata E. A case of insulinoma in which serum chromogranin A increased after its surgical resection. *Journal of the Japan Diabetes Society*. 2017;61(1):15–21. doi: 10.11213/tonyoby.61.15.
6. Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, Krenning EP, Bouillon R, Lamberts SW. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(8):2622–2628. doi: 10.1210/jcem.82.8.4145.
7. Hong L, Wang Y, Zhang T, Zhang C, Wang L, Wang L, Wang Z, Zhong J. Chromogranin A: A valuable serum diagnostic marker for non-insulinoma neuroendocrine tumors of the pancreas in a Chinese population. *Med Sci Monit*. 2020;26:e926635. doi: 10.12659/MSM.926635.
8. Qiao XW, Qiu L, Chen YJ, Meng CT, Sun Z, Bai CM, Zhao DC, Zhang TP, Zhao YP, Song YL, Wang YH, Chen J, Lu CM. Chromogranin A is a reliable serum diagnostic biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors but not for insulinomas. *BMC Endocr Disord*. 2014;14:64. doi: 10.1186/1472-6823-14-64.
9. Scatena R, editor. *Advances in cancer biomarkers. From biochemistry to clinic for a critical revision*. Springer; 2015. 372 p. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0.
10. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Seregni E, Bombardieri E. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer*. 1999;86(5):858–865. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19990901)86:5<858::aid-cn-cr23>3.0.co;2-8.
11. Bégu-Le Corroller A, Valéro R, Moutardier V, Henry JF, Le Treut YP, Gueydan M, De Micco C, Sierra M, Conte-Devolx B, Oliver C, Raccach D, Favre R, Digue L, Heim M, Seitz JF, Delpero JR, Vialettes B. Aggressive multimodal therapy of sporadic malignant insulinoma can improve survival: A retrospective 35-year study of 12 patients. *Diabetes Metab*. 2008;34(4 Pt 1):343–348. doi: 10.1016/j.diabet.2008.01.013.
12. Tomita T. Significance of chromogranin A and synaptophysin in pancreatic neuroendocrine tumors. *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20(3):336–346. doi: 10.17305/bjbm.2020.4632.
13. Díaz Pérez JA, Currás Freixes M. Cromogranina A y tumores neuroendocrinos [Chromogranin A and neuroendocrine tumors]. *Endocrinol Nutr*. 2013;60(7):386–395. Spanish. doi: 10.1016/j.endonu.2012.10.003.
14. Pulvirenti A, Rao D, Mcintyre CA, Gonen M, Tang LH, Klimstra DS, Fleisher M, Ramathan LV, Reidy-Lagunes D, Allen PJ. Limited role of chromogranin A as clinical biomarker for pancreatic neuroendocrine tumors. *HPB (Oxford)*. 2019;21(5):612–618. doi: 10.1016/j.hpb.2018.09.016.
15. Bech PR, Martin NM, Ramachandran R, Bloom SR. The biochemical utility of chromogranin A, chromogranin B and cocaine- and amphetamine-regulated transcript for neuroendocrine neoplasia. *Ann Clin Biochem*. 2014;51(Pt 1):8–21. doi: 10.1177/0004563213489670.
16. Giovannella LC. Chromogranin A. A circulating neuroendocrine marker biology, pathology, assay technology and clinical applications. France: CIS bio international; 2005.
17. Robbins HL, Symington M, Mosterman B, Tranter F, Davies L, Randeve HS, Penedo A, Ferreira C, Darby C, Grammatopoulos D, Kaltsas G, Weickert MO. Effects of intake of breakfast or caffeine-containing beverages on measurement of circulating chromogranin A in plasma. *GastroHep*. 2018;1(1):11–21. doi: 10.1002/ygh2.208.
18. Pedersen L, Nybo M. Preanalytical factors of importance for measurement of chromogranin A. *Clin Chim Acta*. 2014;436:41–44. doi: 10.1016/j.cca.2014.04.026.
19. Майстренко НА, Ромащенко ПН, Лысанюк МВ. Диагностика и хирургическое лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта. *Анналы хирургической гепатологии*. 2016;21(1):13–20. doi: 10.16931/1995-5464.2016113-20.
- Maystrenko NA, Romashchenko PN, Lysanyuk MV. [Diagnosis and surgical treatment of neuroendocrine tumors of the pancreas and gastrointestinal tract]. *Annals of HPB Surgery*. 2016;21(1):13–20. Russian. doi: 10.16931/1995-5464.2016113-20.
20. Wollam J, Mahata S, Riopel M, Hernandez-Carretero A, Biswas A, Bandyopadhyay GK, Chi NW, Eiden LE, Mahapatra NR, Corti A, Webster NJG, Mahata SK. Chromogranin A regulates vesicle storage and mitochondrial dynamics to influence insulin secretion. *Cell Tissue Res*. 2017;368(3):487–501. doi: 10.1007/s00441-017-2580-5.
21. Herold Z, Doleschall M, Kovessi A, Patocs A, Somogyi A. Chromogranin A and its role in the pathogenesis of diabetes mellitus. *Endokrynol Pol*. 2018;69(5):598–610. doi: 10.5603/EP.a2018.0052.
22. Tamamura H, Ohta M, Yoshizawa K, Ono Y, Funakoshi A, Miyasaka K, Tateishi K, Jimi A, Yajima H, Fujii N, et al. Isolation and characterization of a tumor-derived human protein related to chromogranin A and its in vitro conversion to human pancreastatin-48. *Eur J Biochem*. 1990;191(1):33–39. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19090.x.
23. Veltroni A, Cosaro E, Spada F, Fazio N, Faggiano A, Colao A, Pusceddu S, Zatelli MC, Campana D, Piovesan A, Pia A, Grossrubatscher EM, Filice A, Bianchi A, Razzore P, Toiari M, Cingolani S, Landoni L, Micciolo R, Davi MV. Clinico-pathological features, treatments and survival of malignant insulinomas: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(4):439–446. doi: 10.1530/EJE-19-0989.
24. Melikyan M, Gubaeva D, Shadrina A, Bolmasova A, Kareva M, Tiulpakov A, Efremenkov A, Sokolov Y, Brusgaard K, Christesen HT, Andersen K, Stepanov A, Averyanova J, Markarov S, Gurevich L. Insulinoma in childhood: a retrospective review of 22 patients from one referral centre. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1127173. doi: 10.3389/fendo.2023.1127173.
25. Kay RG, Challis BG, Casey RT, Roberts GP, Meek CL, Reimann F, Gribble FM. Peptidomic analysis of endogenous plasma peptides from patients with pancreatic neuroendocrine tumours. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2018;32(16):1414–1424. doi: 10.1002/rcm.8183.
26. Гуревич ЛЕ, Казанцева ИА. Современные подходы к морфологической диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и прогнозированию их клинического течения на основе анализа собственной базы данных. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(4):298–313. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-298-313.
- Gurevich LE, Kazantseva IA. [Current approaches to the morphological diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors and prediction of their clinical course based on the analysis of our own database]. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(4):298–313. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-4-298-313.
27. Юкина МЮ, Селиванова ЛС, Нуралиева НФ, Трошина ЕА, Измайлова НС, Абросимов АЮ. Перспективные иммуногистохимические и циркулирующие маркеры инсулиномы. *Эндокринная хирургия*. 2020;14(1):14–21. doi: 10.14341/serg12452.
- Yukina MYu, Selivanova LS, Nuralieva NF, Troshina EA, Izmailova NS, Abrosimov AYu. [Promising immunohistochemical and circulating markers of insulinoma]. *Endocrine Surgery*. 2020;14(1):14–21. Russian. doi: 10.14341/serg12452.
28. Bocchini M, Nicolini F, Severi S, Bongiovanni A, Ibrahim T, Simonetti G, Grassi I, Mazza M. Biomarkers for pancreatic neuroendocrine neoplasms (PanNENs) management – An updated review. *Front Oncol*. 2020;10:831. doi: 10.3389/fonc.2020.00831.



Low sensitivity of chromogranin A in the diagnosis of insulinoma: a single-center study

M.Yu. Yukina¹ • E.A. Troshina¹ • N.F. Nuralieva¹ • O.Yu. Rebrova^{1,2} • L.V. Nikankina¹ • N.G. Mokrysheva¹

Background: Insulinoma is a neuroendocrine tumor (NET), with its main clinical manifestation being the hypoglycemic syndrome. The symptoms of hypoglycemia are nonspecific, and therefore, in most cases, the diagnosis is made untimely. The Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of NET suggest as a diagnostic test that the universal circulating marker of all NET, chromogranin A (CgA) be determined. However, the literature data on the sensitivity of CgA in the diagnosis of insulinoma are contradictory.

Aim: To evaluate the diagnostic effectiveness of the CgA test in the diagnosis of insulinoma.

Materials and methods: This was a hospital-based single-center, cross-sectional comparative (first step) and prospective non-comparative (second step) study conducted from 2016 to 2022. During the first part of the study, we determined serum CgA in 120 patients with suspected non-diabetic hypoglycemia and compared its levels in the patients with and without confirmed insulinoma ($n = 87$ and $n = 33$, respectively). During the second study step, CgA was measured in the insulinoma patients at 6 [4.0; 7.0] months after surgery. The CgA levels at baseline and post-surgery were analyzed in 74 patients (those with recurring non-diabetic hypoglycemia were excluded from the analysis).

Results: In the study subjects without insulinoma, the median CgA level was 0.7 [0.5; 1.1] (range, 0.1 to 2.0) nmol/l and the difference (with Bonferroni adjustment) from its levels in the patients with insulinoma before surgery was non-significant (1.0 [0.7; 1.4], range, 0.1 to 8.5 nmol/l, $p = 0.045$). The CgA concentration in the insulinoma patients after surgery was 0.9 [0.7; 1.2], range, 0 to 1.9 nmol/l and

significantly differed from that at baseline (1.0 [0.7; 1.4], range, 0.1 to 8.5 nmol/l, $p = 0.012$, Wilcoxon test). In the patients with insulinoma before surgery the CgA levels exceeding the generally accepted reference range (> 2 nmol/l) was found in 11.5% ($n = 10$), with its median level of 2.5 [2.3; 4.1], range 2.3 to 8.5 nmol/l. There were no significant associations between the CgA levels and localization, tumor numbers, their size and malignization grade, insulin and proinsulin values, and duration of fasting. The sensitivity and specificity of the CgA test were 12% [95% confidence interval [CI]: 6%–20%] and 100% [95% CI: 97%–100%], respectively. The prognostic value of a positive result (PVPR) was 100% [95% CI: 69%–100%] and the prognostic value of a negative result (PVNR) 30% [95% CI: 28%–32%].

Conclusion: As a diagnostic test, CgA has high specificity and prognostic value of a positive result. However, the uncertainty of the prognostic value of a negative result is unacceptably high. A special study is required to clarify the operational characteristics of CgA in insulinoma.

Key words: insulinoma, chromogranin A, diagnostic efficacy, tumor marker

For citation: Yukina MYu, Troshina EA, Nuralieva NF, Rebrova OYu, Nikankina LV, Mokrysheva NG. Low sensitivity of chromogranin A in the diagnosis of insulinoma: a single-center study. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(5):259–268. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-027

Received 4 August 2024; revised 1 October 2024; accepted 6 October 2024; published online 24 October 2024

Marina Yu. Yukina – MD, PhD, Head of the Department of Therapy for Thyroid, Adrenal Diseases and Obesity¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8771-8300> ✉ Ul. Dmitriya Ulyanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation. E-mail: Yukina.Marina@endocrincentr.ru

Ekaterina A. Troshina – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director of the Institute of Clinical Endocrinology¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>. E-mail: Troshina.Ekaterina@endocrincentr.ru

Nurana F. Nuralieva – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Therapy for Thyroid, Adrenal Diseases and Obesity¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6876-3336>. E-mail: Nuralieva.Nurana@endocrincentr.ru

Olga Yu. Rebrova – MD, PhD, Professor, Institute of Higher and Additional Professional Education¹; Professor, Chair of Medical Cybernetics and Informatics, Medical and Biology Faculty²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6733-0958>. E-mail: o.yu.rebrova@gmail.com

Larisa V. Nikankina – MD, PhD, Head of Clinical and Diagnostic Laboratory¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>. E-mail: Nikankina.Larisa@endocrincentr.ru

Natalia G. Mokrysheva – MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci., Director¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>. E-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

Funding

The study was performed with the grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (agreement # 075-15-2022-310 or 20.04.2022).

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contribution

M.Yu. Yukina, literature analysis, the study concept and design, patient assessment, data collection, participation in the instrumental assessments, analysis and interpretation of the results, text writing; E.A. Troshina, the study concept and design, significant editing of the manuscript to increase its research value, approval of the final version of the manuscript; N.F. Nuralieva, participation in the data collection, preparation of the manuscript for submission; O.Yu. Rebrova, significant editing of the analysis and interpretation of the study results; L.V. Nikankina, laboratory studies; N.G. Mokrysheva, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

¹ National Medical Research Center for Endocrinology; ul. Dmitriya Ulyanova 11, Moscow, 117292, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation



Оригинальная статья

Ассоциация между показателями перфузии крови в тканях стопы и степенью выраженности окклюзионно-стенотического поражения артерий нижних конечностей

Красулина К.А.¹ • Глазкова П.А.¹ • Глазков А.А.¹ • Селиванова Д.С.¹ • Загаров С.С.¹ • Ватаев А.В.¹ • Ларьков Р.Н.¹ • Рогаткин Д.А.¹

Красулина Ксения Андреевна – врач-эндокринолог, мл. науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-930X>
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–8, Российская Федерация.
E-mail: krasulinaka@gmail.com

Глазкова Полина Александровна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог, ст. науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8830-7503>. E-mail: polinikul@mail.ru

Глазков Алексей Андреевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории медико-физических исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>. E-mail: aaglzkov@bk.ru

Селиванова Дарья Сергеевна – ст. лаборант лаборатории медико-физических исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0303-1904>. E-mail: selivanova@medphyslab.com

Загаров Сергей Сергеевич – канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург, науч. сотр., доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета усовершенствования врачей¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-7652>. E-mail: szagarov@mail.ru

Ватаев Ахмед Вахаевич – врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии сосудов и ИБС¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9209-5471>. E-mail: ahmed.vataev@mail.ru

Ларьков Роман Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения хирургии сосудов и ИБС¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2778-4699>. E-mail: romanlar@rambler.ru

Рогаткин Дмитрий Алексеевич – д-р техн. наук, зав. лабораторией медико-физических исследований¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-308X>. E-mail: roгаткин@medphyslab.com

Обоснование. Заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК) – распространенная патология среди людей пожилого возраста, увеличивающая риск сердечно-сосудистых событий, инвалидизации и смерти. Течение и исход ЗАНК зависят не только от состояния крупных сосудов, но и от перфузии тканей. Ранее нами показано, что у больных сахарным диабетом 2-го типа с ишемией нижних конечностей перфузия значимо ниже, чем у здоровых добровольцев, а соотношение уровней базовой перфузии на руке и ноге (БП1/БПЗ), измеренной методом некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ), позволяет обнаруживать гемодинамически значимые стенозы.

Цель – анализ ассоциаций между показателями перфузии, регистрируемыми методом НОФФ, и тяжестью поражения сосудов у пациентов с ЗАНК.

Материал и методы. В одноцентровое поперечное исследование включили 38 пациентов с ЗАНК, госпитализированных в отделение хирургии сосудов и ИБС. Состояние артерий оценивали с помощью ультразвукового доплеровского сканирования (УЗДС), по результатам которого рассчитывали балл выраженности ЗАНК и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Параметры микрогемодинамики кожи регистрировали посредством НОФФ. Оценивали базовую перфузию на руке (БП1), тыльной стороне и большом пальце стопы (БП2 и БПЗ), соотношение БП1/БПЗ, локальную тепловую гиперемии (ЛТГ2 и ЛТГ3) и прирост перфузии после нагрева на двух зонах ноги (ЛТГ2-БП2, ЛТГ3-БПЗ), выраженные в перфузионных единицах (ПЕ). Дополнительно показатели БП1, БПЗ, БП1/БПЗ измеряли методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ). Анализ проводили в зависимости от степени поражения артерий, определенной по УЗДС, отдельно по каждой конечности (n = 73). На 15 конечностях диагностирован гемодинамически значимый стеноз (группа 1), на 42 – наличие окклюзии в одной из магистральных артерий (группа 2), на 16 – наличие 2 и более окклюзий в магистральных артериях (группа 3).

Результаты. В группах 1, 2 и 3 большинство параметров, оцененных методом НОФФ, снижались по мере увеличения тяжести поражения конечностей. На примере показателей перфузии, зарегистрированных на большом пальце, БПЗ составила в группах исследования соответственно 4,0 [2,0; 9,8], 2,2 [0,9; 3,7] и 1,1 [0,7; 2,6] ПЕ (p = 0,007), ЛТГ3 – 10,0 [6,4; 14,9], 5,0 [1,5; 7,8] и 2,5 [1,4; 4,5] ПЕ (p < 0,001), ЛТГ3-БПЗ – 3,8 [2,6; 7,8], 2,4 [0,6; 4,3] и 1,2 [0,4; 1,5] ПЕ (p = 0,001). Соотношение БП1/БПЗ повышалось и оказалось равным в вышеуказанных группах 1,8 [0,8; 7,7], 7,2 [3,4; 21,3] и 14,2 [6,6; 18,3] соответственно (p = 0,004). Для этого показателя, зарегистрированного с помощью ЛДФ, подобной тенденции отмечено не было. Выявлены значимые корреляции между показателями перфузии, измеренными методом НОФФ, на нижних конечностях и ЛПИ (коэффициенты корреляции принимали значения от 0,365 до 0,717; p < 0,05).

Заключение. Функциональные параметры кожной микрогемодинамики изменяются в зависимости от тяжести ЗАНК. Кроме того, они коррелируют с клиническими показателями атеросклероза. Метод НОФФ имеет перспективы для использования в качестве дополнительного количественного метода оценки состояния микрососудистого кровотока у пациентов с ЗАНК.

Ключевые слова: заболевания артерий нижних конечностей, кожная микроциркуляция, некогерентная оптическая флукуационная флоуметрия

Для цитирования: Красулина КА, Глазкова ПА, Глазков АА, Селиванова ДС, Загаров СС, Ватаев АВ, Ларьков РН, Рогаткин ДА. Ассоциация между показателями перфузии крови в тканях стопы и степенью выраженности окклюзионно-стенотического поражения артерий нижних конечностей. Альманах клинической медицины. 2024;52(5): 269–279. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-028

Поступила 28.08.2024; доработана 04.10.2024; принята к публикации 16.10.2024; опубликована онлайн 06.11.2024

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

В мире заболеванием артерий нижних конечностей (ЗАНК) страдает каждый десятый, а в возрастной группе старше 60 лет – уже каждый пятый [1]. Наиболее часто ЗАНК проявляется перемежающейся хромотой, которая выражается в виде боли, судорог или слабости в нижних конечностях. Эти симптомы возникают при физической нагрузке, а при тяжелой степени ЗАНК – и в покое [2]. «Золотым стандартом» диагностики стеноза артерий признана ангиография (рентгеновская, компьютерная томографическая или магнитно-резонансная), а также ультразвуковое исследование сосудов [2, 3]. Однако эти методы дорогостоящие, для их проведения нужны специалисты высокой квалификации, и не все медицинские учреждения оснащены соответствующим оборудованием. Вследствие высокой стоимости исследования и наличия таких ограничений, как лучевая нагрузка или побочные эффекты введения контрастных веществ [4], ангиографию обычно используют в случаях, когда требуется точная оценка состояния и анатомии сосудов, например, перед планированием оперативного вмешательства. Среди ограничений ультразвукового дуплексного сканирования сосудов (УЗДС) выделяют операторзависимость, длительность процедуры, невозможность ее проведения у 5–20% пациентов по причине наличия ожирения, сильной боли, отека, кальцификации артерий или язвенных дефектов [3]. Сегодня в качестве скрининга ЗАНК часто используют измерение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) – отношение давления в области задней большеберцовой артерии или тыльной артерии стопы к давлению в плечевой артерии. Однако с помощью ЛПИ нельзя определить стеноз дистальнее лодыжки, а также степень поражения сосудов малого диаметра. Кроме того, точность снижается при наличии кальцификации артерий, характерной для пожилого возраста, сахарного диабета (СД) и почечной недостаточности [5, 6].

Таким образом, до сих пор сохраняется необходимость в неинвазивных диагностических инструментах, которые будут использоваться для скрининга пациентов с подозрением на ЗАНК, подлежащих направлению в специализированные центры для проведения ультразвукового исследования или ангиографии, а также применяться в клинической практике для оценки результатов лечения ЗАНК. Актуальным направлением для улучшения качества диагностики ЗАНК представляется оценка состояния микрогемодинамики кожи, поскольку симптомы хронической

ишемии являются прямым результатом недостаточной перфузии тканей. В настоящее время принятие решения о лечении пациентов зависит в основном от результатов диагностики макрососудистого русла, хотя успешное эндоваскулярное вмешательство не всегда приводит к клиническим улучшениям, таким как заживление ран или облегчение боли [7]. Вместе с тем именно микроциркуляция играет важнейшую роль в гемодинамике, терморегуляции и обмене веществ в области нижних конечностей. В этой связи актуальной видится разработка неинвазивного способа оценки кожного микрососудистого русла в области нижних конечностей.

Ранее нами показано, что у больных СД 2-го типа с ишемией нижних конечностей перфузия значительно ниже, чем у здоровых добровольцев, а соотношение уровней базовой перфузии на руке и ноге (БП1/БП3), измеренной методом некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ), позволяет обнаруживать гемодинамически значимые стенозы у пациентов с СД [8]. В настоящем исследовании мы поставили цель оценить, насколько показатели перфузии, регистрируемые посредством НОФФ (в том числе параметр БП1/БП3), ассоциированы с тяжестью поражения сосудов у пациентов с ЗАНК. Дополнительно проанализирована информативность соотношения перфузии для метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ).

Материал и методы

Проведено проспективное одноцентровое поперечное исследование на базе ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского). В исследовании приняли участие 38 пациентов с ЗАНК, госпитализированные в отделение хирургии сосудов и ИБС в период с 11.05.2023 по 11.07.2023. Диагноз «атеросклероз артерий нижних конечностей» устанавливали по клиническим признакам (симптомы перемежающейся хромоты при физической нагрузке или в покое, нарушения ходьбы в анамнезе, незаживающие трофические язвы), ЛПИ и данным ультразвукового исследования. Критерии включения: наличие подтвержденного клинически атеросклероза артерий нижних конечностей, гемодинамически значимый стеноз 50% и более, выявленный при ультразвуковом исследовании. Критериями исключения были повышение температуры тела более 37 °С, острые инфекции и обострения хронических воспалительных заболеваний, злокачественные



новообразования на момент исследования, тяжелые периферические отеки, дерматологические заболевания или инфекционные поражения в местах измерения, окклюзия брюшной аорты и/или подвздошных артерий.

Протокол исследования соответствовал этическим принципам Хельсинкской декларации (редакция 2013 г.) и одобрен независимым этическим комитетом ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол № 8 от 11.05.2023). Все участники предоставили письменное информированное согласие.

Подгрупповой анализ проводили в зависимости от степени поражения артерий, определенной методом УЗДС, отдельно по каждой конечности ($n = 73$): 1) наличие гемодинамически значимого стеноза (50% и более); 2) одна окклюзия; 3) множественные окклюзии (2 и более). Три конечности были исключены из анализа: в одном случае в связи с ранее выполненной ампутацией ниже коленного сустава, в двух других – вследствие отсутствия результатов ультразвукового исследования для одной конечности. Данные медицинских карт были проанализированы для сбора информации о возрасте, поле и основных заболеваниях. Образцы крови для общего и биохимического анализов были получены после голодания в течение 8–14 часов в отделении хирургии сосудов и ИБС. Во время объективного осмотра были зафиксированы масса тела, рост, индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), артериальное давление.

Ультразвуковое исследование артерий нижних конечностей

УЗДС и ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) проводили опытные специалисты ультразвуковой диагностики. Оценивали общую, глубокую и поверхностную бедренные, подколенную, переднюю и заднюю большеберцовые артерии. Для каждого сосуда регистрировали тип кровотока, диаметр, процент стеноза, скорость кровотока, тип бляшки при наличии. Гемодинамически значимый стеноз определяли как сужение просвета на 50% и более в одной или нескольких артериях нижних конечностей, окклюзию – при выявлении 100% стеноза или при косвенных признаках (коллатеральный тип кровотока дистальнее предполагаемого места окклюзии). ЛПИ измеряли с помощью УЗДГ и вычисляя отношение давления на нижней конечности к максимальному давлению на одной из верхних конечностей. Значение этого показателя ниже 0,9 позволяет заподозрить ЗАНК, а меньше 0,4 – критическую ишемию [9].

Оценка выраженности стеноза

По результатам УЗДС и УЗДГ каждой нижней конечности оценивали выраженность ЗАНК в баллах по шкале, описанной нами ранее [10]. Баллы для общей и поверхностной бедренных, подколенной, передней и задней большеберцовых артерий выставляли в зависимости от типа кровотока: 0 баллов – магистральный кровоток, 1 – магистральный измененный кровоток, 2 балла – коллатеральный кровоток. Для глубокой бедренной артерии была принята другая система оценки: 0 баллов означало магистральный тип, 0,5 – магистральный измененный тип, 1 балл – коллатеральный тип. Это различие в оценке обусловлено меньшим вкладом данного сосуда в кровоснабжение кожи голени и стопы. При значении ЛПИ более 0,8 выставляли оценку 0 баллов, от 0,6 до 0,79 – 1 балл, от 0,40 до 0,59 – 2 балла, < 0,4 – 3 балла. Все оценки за тип кровотока в каждой артерии и ЛПИ суммировали. Максимально возможный результат составлял 14 баллов.

Измерение перфузии

Функциональные параметры кожного микрососудистого русла измеряли двумя методами: 1) ЛДФ – с помощью прибора ЛАКК-2 (НПП «ЛАЗМА», Москва, Российская Федерация; регистрационное удостоверение на медицинское изделие 29/03020703/5555-03); 2) НОФФ – посредством прототипа прибора «Вазотест», разработанного в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского совместно с АО «Елатомский приборостроительный завод» (пос. Елатьма, Рязанская область, Российская Федерация) при участии ООО «Оптические медицинские диагностические системы» (Пущино, Московская область, Российская Федерация). Температуру в помещении поддерживали на уровне 20–25 °С. Обследуемые находились в состоянии покоя не менее 10 минут перед началом измерений в положении лежа на спине. Сначала регистрировали перфузию посредством ЛДФ в течение минимум 30 секунд в следующей последовательности: 1) ладонная поверхность указательного пальца левой руки; 2) ладонная поверхность указательного пальца правой руки; 3) подошвенная поверхность большого пальца правой ноги; 4) подошвенная поверхность большого пальца левой ноги. Для оценки уровня перфузии рассчитывали медиану полученного показателя перфузии (на руке – БП1_ЛДФ, на ноге – БП3_ЛДФ) и соотношение медиан перфузии на руке и ноге на ипсилатеральной стороне (БП1/БП3_ЛДФ).

Далее проводили измерение перфузии кожи конечностей с помощью НОФФ. Прибор оснащен

3 датчиками, каждый из которых содержит 6 светодиодов и 1 фотодетектор, а также манжетой встроенного автоматического тонометра, измеряющего давление осциллометрическим методом. Подробное описание технологии представлено в работах [11, 12]. Использовали следующее расположение датчиков: № 1 – в виде прищепки на указательном пальце кисти, № 2 – на дорсальной стороне стопы в области первого межпальцевого промежутка, № 3 – на подошвенной поверхности большого пальца ноги. Манжету тонометра размещали в области нижней трети плеча. В течение 60 секунд регистрировали сигнал в состоянии покоя при температуре датчиков 32 °С, далее производили автоматическое измерение давления и частоты сердечных сокращений, после чего выдерживали паузу длительностью 3 минуты. Затем на тыльной стороне и большом пальце стопы проводили тепловую пробу – локальный нагрев до 42 °С с поддержанием данной температуры в течение 300 секунд до окончания измерения. Оценивали следующие показатели:

1) базовая перфузия на руке (БП1), тыльной стороне стопы (БП2), большом пальце ноги (БП3) – медиана полученных показателей перфузии за первые 60 секунд измерения в состоянии покоя;

2) соотношение базовой перфузии на руке и большом пальце стопы (БП1/БП3);

3) локальная тепловая гиперемия через 1–5 минут нагревания (ЛТГ_i_j, где i – номер датчика, j – номер минуты) – медиана показателей перфузии за каждую минуту после начала нагрева;

4) максимальный уровень локальной тепловой гиперемии на датчиках 2 и 3 (max_ЛТГ2, max_ЛТГ3);

5) прирост перфузии после нагрева на датчиках 2 и 3 (ЛТГ2-БП2, ЛТГ3-БП3).

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS 25 (IBM Corp., США). Данные для непрерывных переменных представлены в виде медианы с 25-м и 75-м перцентилями, а для категориальных переменных – в виде количества и доли в процентном соотношении. Различия между 3 группами (стеноз 50% и более (группа 1), наличие одной окклюзии (группа 2), наличие 2 окклюзий и более (группа 3)) протестированы с помощью критерия Краскела – Уоллиса. Для попарных апостериорных сравнений был применен критерий Данна с поправкой Бонферрони. Для сравнения числовых данных между 2 группами использовали критерий Манна – Уитни

для несвязанных выборок. Для оценки взаимосвязи между переменными применяли ранговый корреляционный анализ Спирмена. Значения $p < 0,05$ считали статистически значимыми.

Результаты

Характеристика участников исследования

Все участники исследования имели нормальный уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, тромбоцитов, лейкоцитов по результатам общего анализа крови (табл. 1). У большинства пациентов были удовлетворительные показатели почечной функции, оцененной по концентрации

Таблица 1. Основные характеристики участников исследования

Характеристика	Me [Q1; Q3] / n (%)
Возраст, лет	65,5 [62; 71]
Пол:	
женщины	10 (26,3)
мужчины	28 (73,7)
Индекс массы тела	27,25 [24,38; 31,99]
Гемоглобин, г/л	145 [130; 154]
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,65 [4,3; 5,29]
Гематокрит, %	42 [38; 47]
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	227,5 [196; 267]
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,85 [6,1; 8,9]
Креатинин, мкмоль/л	90 [82; 105]
СКФ (СКД-ЕП), мл/мин/1,73 м ²	73,12 [59,24; 80]
Билирубин общий, мкмоль/л	12,2 [9,9; 15,7]
Общий холестерин, ммоль/л	4,65 [3,9; 5,9]
Триглицериды, ммоль/л	1,8 [1,2; 2,3]
Глюкоза, мкмоль/л	5,5 [5,1; 6,1]
Общий белок, г/л	72 [70; 75]
АЛТ, Ед/л	18 [13; 27]
АСТ, Ед/л	21 [17; 27]
Артериальная гипертензия	34 (91,9)
Сахарный диабет 2-го типа	7 (18,4)
Ишемическая болезнь сердца	25 (65,8)
Инфаркт миокарда в анамнезе	7 (18,4)
ОНМК в анамнезе	10 (27,8)

Me – медиана, n (%) – абсолютное и относительное количество, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СКФ (СКД-ЕП) – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕП



Таблица 2. Параметры перфузии у пациентов в зависимости от степени стеноза

Параметр перфузии	Стеноз 50% и более, n = 15 (группа 1)	1 окклюзия, n = 42 (группа 2)	2 и более окклюзии, n = 16 (группа 3)	Значение p	Попарные сравнения
Лазерная доплеровская флоуметрия					
БП1_ЛДФ	19,2 [14,5; 21,8]	17,55 [13,9; 19,8]	19,15 [15,8; 23]	0,269	–
БПЗ_ЛДФ	15,1 [5,6; 23,6]	10,75 [4,7; 16,9]	15,35 [10,9; 19,7]	0,087	–
БП1/БПЗ_ЛДФ	1,29 [0,77; 3,89]	1,69 [1,05; 3,56]	1,08 [0,92; 1,77]	0,199	–
Некогерентная оптическая флукуационная флоуметрия					
БП1	11,11 [4,94; 18,56]	16,29 [11,5; 24,23]	16,77 [13,4; 19,36]	0,213	–
БП2	0,87 [0,54; 1,03]	0,61 [0,5; 0,77]	0,46 [0,41; 0,72]	0,012	p ₁₋₂ = 0,087 p ₁₋₃ = 0,01 p ₂₋₃ = 0,531
БПЗ	4,01 [2,04; 9,83]	2,21 [0,86; 3,71]	1,14 [0,72; 2,58]	0,007	p ₁₋₂ = 0,063 p ₁₋₃ = 0,006 p ₂₋₃ = 0,485
БП1/БПЗ	1,77 [0,81; 7,72]	7,18 [3,43; 21,25]	14,24 [6,58; 18,3]	0,004	p ₁₋₂ = 0,051 p ₁₋₃ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,356
ЛТГ2_1	1,33 [0,96; 2,25]	1,08 [0,91; 1,38]	0,95 [0,67; 1,38]	0,127	–
ЛТГ2_2	1,22 [1,15; 1,96]	1,16 [0,91; 1,66]	1,05 [0,7; 1,83]	0,14	–
ЛТГ2_3	1,43 [1,12; 2,12]	1,1 [0,89; 1,6]	1,09 [0,65; 1,36]	0,049	p ₁₋₂ = 0,223 p ₁₋₃ = 0,046 p ₂₋₃ = 0,781
ЛТГ2_4	1,58 [1,12; 2,86]	1,07 [0,84; 1,72]	1,13 [0,83; 1,48]	0,074	–
ЛТГ2_5	1,54 [1,05; 2,37]	1,1 [0,88; 1,69]	1,24 [0,77; 1,48]	0,222	–
max_ЛТГ2	1,57 [1,24; 2,25]	1,3 [0,97; 1,72]	1,23 [0,7; 1,83]	0,07	–
ЛТГ3_1	7,77 [4,88; 12,19]	4,03 [1,12; 5,97]	1,84 [1,36; 3,7]	0,001	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,449
ЛТГ3_2	8,4 [6,12; 13,93]	4,64 [1,27; 7,81]	2,2 [1,38; 4,14]	< 0,001	p ₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,415
ЛТГ3_3	9,23 [6,23; 14,32]	4,7 [1,3; 7,37]	2,12 [1,04; 3,75]	< 0,001	p ₁₋₂ = 0,007 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,224
ЛТГ3_4	9,36 [6,02; 14,93]	4,45 [1,32; 6,57]	2,2 [1,18; 3,85]	0,004	p ₁₋₂ = 0,024 p ₁₋₃ = 0,003 p ₂₋₃ = 0,594
ЛТГ3_5	10,01 [6,41; 14,43]	4,27 [1,32; 6,54]	2,1 [1,43; 3,87]	0,002	p ₁₋₂ = 0,012 p ₁₋₃ = 0,002 p ₂₋₃ = 0,727
max_ЛТГ3	10,01 [6,41; 14,93]	4,99 [1,45; 7,81]	2,49 [1,44; 4,48]	< 0,001	p ₁₋₂ = 0,005 p ₁₋₃ < 0,001 p ₂₋₃ = 0,317
ЛТГ2-БП2	0,97 [0,43; 1,33]	0,63 [0,46; 1,02]	0,49 [0,26; 0,79]	0,151	–
ЛТГ3-БП3	3,78 [2,62; 7,82]	2,44 [0,63; 4,32]	1,2 [0,35; 1,46]	0,001	p ₁₋₂ = 0,029 p ₁₋₃ = 0,001 p ₂₋₃ = 0,197

Данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3])

max_ЛТГ2 – максимальная локальная тепловая гиперемия на тыльной стороне стопы; max_ЛТГ3 – максимальная локальная тепловая гиперемия на большом пальце стопы; n – количество конечностей; БП1 – базовая перфузия на руке, измеренная методом некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ); БП2 – базовая перфузия на тыльной стороне стопы (НОФФ); БПЗ – базовая перфузия на большом пальце стопы (НОФФ); БП1/БПЗ – отношение БП1 к БПЗ; БП1_ЛДФ – базовая перфузия на руке, измеренная с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ); БПЗ_ЛДФ – базовая перфузия на большом пальце стопы (ЛДФ); БП1/БПЗ_ЛДФ – отношение БП1_ЛДФ к БПЗ_ЛДФ; ЛТГ_i – локальная тепловая гиперемия через 1–5 минут нагревания, где i – номер датчика, j – номер минуты; ЛТГ2-БП2 – прирост перфузии на тыльной стороне стопы после нагрева; ЛТГ3-БП3 – прирост перфузии на большом пальце стопы после нагрева

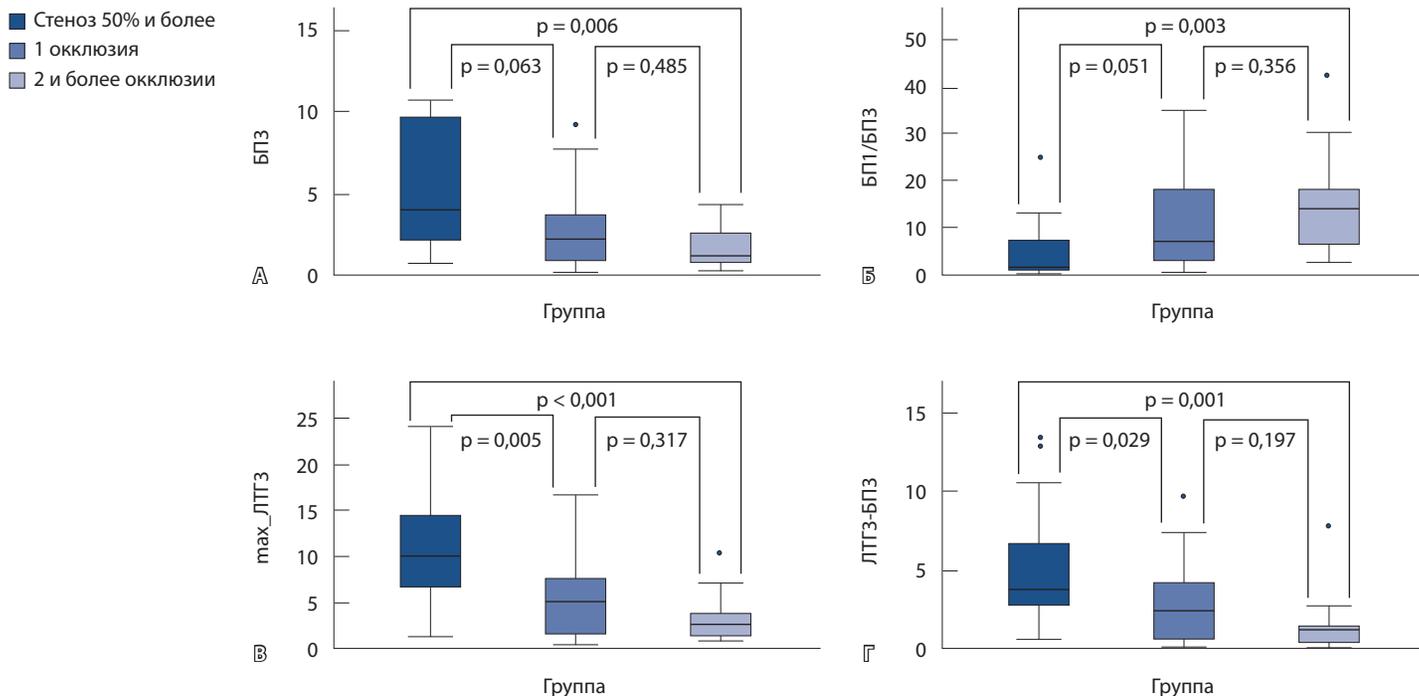


Рис. 1. Различия параметров перфузии, оцененные посредством некогерентной оптической флуориметрии, в зависимости от степени стеноза. **А** – базовая перфузия на большом пальце стопы (БПЗ); **Б** – соотношение базовой перфузии на руке к базовой перфузии на пальце стопы (БП1/БПЗ); **В** – максимальная локальная тепловая гиперемия на большом пальце стопы (max_ЛТГЗ); **Г** – прирост перфузии на большом пальце стопы после нагрева (ЛТГЗ-БПЗ)

креатинина и расчетной скорости клубочковой фильтрации, а также биохимические параметры. Отмечалось повышение холестерина и триглицеридов, что характерно для пациентов с ЗАНК [2]. У части пациентов выявлена гипергликемия, однако ее уровень не достигал значений, соответствующих диабету. У 7 пациентов с СД, включенных в исследование, углеводный обмен был компенсирован на момент участия. Большинство пациентов имели сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, что согласуется с данными о высокой распространенности гипертонии при ЗАНК и частом поражении нескольких сосудистых бассейнов при атеросклерозе [2].

Различия показателей перфузии в зависимости от выраженности стеноза

Различий в перфузии и соотношении БП1/БПЗ, оцененных посредством ЛДФ, получено не было, в отличие от метода НОФФ. Показатели, зарегистрированные методом НОФФ и отражающие кровотоки в системе микроциркуляции на ноге в покое (БП2, БПЗ) и реакцию микрососудов на нагрев (ЛТГ, max_ЛТГ2, max_ЛТГ3, ЛТГЗ-БПЗ), значительно снижаются при увеличении степени стеноза (табл. 2,

рис. 1). Чем больше диагностируется окклюзий на нижней конечности, тем выше соотношение БП1/БПЗ, демонстрирующее степень ухудшения перфузии на нижней конечности по сравнению с сохраненной перфузией на верхней. При этом реакция на локальный нагрев различается между группами только в области подошвенной поверхности, но не в зоне тыльной стороны.

Параметры перфузии, зарегистрированные методом НОФФ, статистически значимо коррелировали с обеими клиническими оценками атеросклероза – баллом выраженности ЗАНК и ЛПИ, при этом более высокие значения корреляции получены между параметрами перфузии и ЛПИ. Наибольшая корреляция выявлена для max_ЛТГ3 и ЛТГЗ_4: чем больше было значение этих параметров, тем выше оказался ЛПИ (табл. 3). Уравнения линейной регрессии для этих показателей приведены на рис. 2.

Ранее нами был показан диагностический потенциал соотношения БП1/БПЗ в выявлении гемодинамически значимых стенозов [8], однако в настоящее исследование были включены пациенты с более выраженной степенью атеросклероза – все участники уже имели сужение просвета артерий



50% и более. Проведен ROC-анализ (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) с целью определения чувствительности и специфичности параметра БП1/БП3 в выявлении окклюзии на конечности. Площадь под ROC-кривой составила 0,750 [0,607; 0,893] ($p < 0,001$), что меньше, чем в случае выявления гемодинамически значимых стенозов. Чувствительность показателя БП1/БП3 для опре-

деления окклюзии оказалась равна 87,3%, а специфичность – 60%. Таким образом, информативность БП1/БП3 снижается при увеличении тяжести атеросклероза. В связи с этим проведен дополнительный анализ для других функциональных параметров. Максимальная площадь под ROC-кривой была получена для параметра $\max_ЛТГ3$, который отражает реакцию микрососудов кожи на нагрев, – 0,816 [0,695; 0,937] ($p < 0,001$). Значение

Таблица 3. Корреляции между параметрами перфузии, зарегистрированными с помощью методов лазерной доплеровской флоуметрии и некогерентной оптической флукуационной флоуметрии, баллом выраженности заболевания артерий нижних конечностей и лодыжечно-плечевым индексом

Параметр перфузии	Балл выраженности заболевания артерий нижних конечностей	Лодыжечно-плечевой индекс
Лазерная доплеровская флоуметрия		
БП1_ЛДФ	$R_s = -0,04; p = 0,736$	$R_s = 0,002; p = 0,985$
БП3_ЛДФ	$R_s = -0,031; p = 0,797$	$R_s = 0,126; p = 0,339$
БП1/БП3_ЛДФ	$R_s = 0,023; p = 0,845$	$R_s = -0,098; p = 0,455$
Некогерентная оптическая флукуационная флоуметрия		
БП1	$R_s = 0,124; p = 0,298$	$R_s = -0,009; p = 0,943$
БП2	$R_s = -0,256; p = 0,032$	$R_s = 0,365; p = 0,004$
БП3	$R_s = -0,407; p < 0,001$	$R_s = 0,609; p < 0,001$
БП1/БП3	$R_s = 0,447; p < 0,001$	$R_s = -0,470; p < 0,001$
ЛТГ2_1	$R_s = -0,327; p = 0,006$	$R_s = 0,407; p = 0,001$
ЛТГ2_2	$R_s = -0,350; p = 0,003$	$R_s = 0,425; p = 0,001$
ЛТГ2_3	$R_s = -0,400; p = 0,001$	$R_s = 0,489; p < 0,001$
ЛТГ2_4	$R_s = -0,341; p = 0,006$	$R_s = 0,533; p < 0,001$
ЛТГ2_5	$R_s = -0,363; p = 0,003$	$R_s = 0,527; p < 0,001$
$\max_ЛТГ2$	$R_s = -0,306; p = 0,01$	$R_s = 0,439; p < 0,001$
ЛТГ3_1	$R_s = -0,476; p < 0,001$	$R_s = 0,665; p < 0,001$
ЛТГ3_2	$R_s = -0,507; p < 0,001$	$R_s = 0,697; p < 0,001$
ЛТГ3_3	$R_s = -0,509; p < 0,001$	$R_s = 0,699; p < 0,001$
ЛТГ3_4	$R_s = -0,457; p < 0,001$	$R_s = 0,717; p < 0,001$
ЛТГ3_5	$R_s = -0,450; p < 0,001$	$R_s = 0,709; p < 0,001$
$\max_ЛТГ3$	$R_s = -0,499; p < 0,001$	$R_s = 0,701; p < 0,001$
ЛТГ2-БП2	$R_s = -0,306; p = 0,01$	$R_s = 0,385; p = 0,002$
ЛТГ3-БП3	$R_s = -0,488; p < 0,001$	$R_s = 0,631; p < 0,001$

$\max_ЛТГ2$ – максимальная локальная тепловая гиперемия на тыльной стороне стопы; $\max_ЛТГ3$ – максимальная локальная тепловая гиперемия на большом пальце стопы; p – уровень значимости; R_s – коэффициент корреляции Спирмена; БП1 – базовая перфузия на руке, измеренная методом некогерентной оптической флукуационной флоуметрии (НОФФ); БП2 – базовая перфузия на тыльной стороне стопы (НОФФ); БП3 – базовая перфузия на большом пальце стопы (НОФФ); БП1/БП3 – отношение БП1 к БП3; БП1_ЛДФ – базовая перфузия на руке, измеренная с помощью лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ); БП3_ЛДФ – базовая перфузия на большом пальце стопы (ЛДФ); БП1/БП3_ЛДФ – соотношение БП1_ЛДФ к БП3_ЛДФ; ЛТГ $_j$ – локальная тепловая гиперемия через 1–5 минут нагревания, где i – номер датчика, j – номер минуты; ЛТГ2-БП2 – прирост перфузии на тыльной стороне стопы; ЛТГ3-БП3 – прирост перфузии на большом пальце стопы

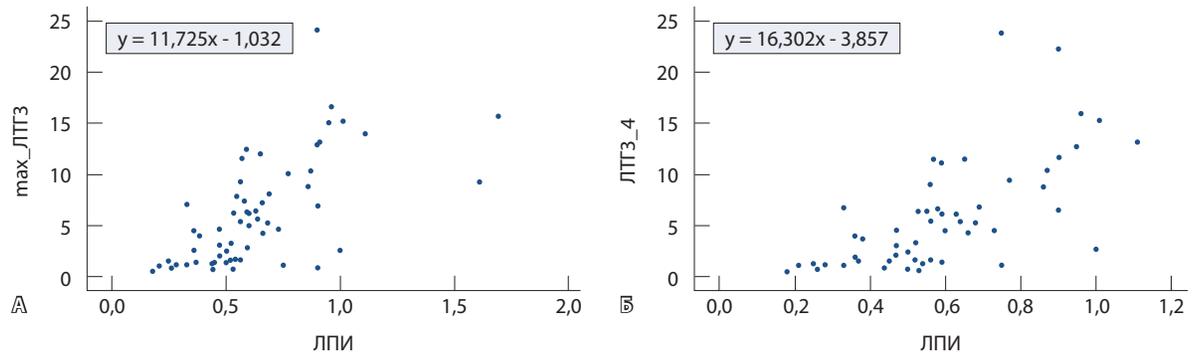


Рис. 2. Диаграммы рассеивания соотношения ЛПИ, max_ЛТТЗ и ЛТТЗ_4. ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ЛТТЗ_4 – локальная тепловая гиперемия на большом пальце стопы на 4-й минуте нагрева (НОФФ); max_ЛТТЗ – максимальная локальная тепловая гиперемия на большом пальце стопы (НОФФ). В рамках указаны уравнения линейной регрессии

этого показателя менее 5,9 перфузионных единиц определяет окклюзию на конечности с чувствительностью 86,7% и специфичностью 66,7%. При этом уровень ЛПИ менее 0,9 на данной выборке обладал чувствительностью 90% при специфичности 53,8%. Таким образом, оценка функциональных параметров микрососудов предоставляет дополнительную информацию о степени поражений артерий нижних конечностей.

Обсуждение

В работе [13] мы показали перспективность использования метода НОФФ в выявлении гемодинамически значимых стенозов, при этом высокой специфичностью обладало соотношение БП1/БП3 [8]. В настоящем исследовании также показана информативность этого параметра, который выше у пациентов с наличием окклюзии по сравнению с больными, имеющими только стенозы более 50%, и достигает еще большего уровня при множественных окклюзиях. Однако при межгрупповых сравнениях статистическая значимость достигнута только при сравнении гемодинамически значимого стеноза и множественных окклюзий, что может быть обусловлено малым размером выборки и операторзависимостью УЗДС [6].

Нами установлено, что базовая перфузия на стопе снижается при увеличении выраженности атеросклероза, что объясняется большим дефицитом кровотока на периферии вследствие окклюзии нескольких сосудов, по которым кровь не может достигнуть стопы в полном объеме. В исследовании С.Н. Wung и соавт. показано, что у пациентов, находящихся на гемодиализе, при ЛПИ < 0,95 по сравнению со значениями $\geq 0,95$ наблюдалось более низкое кожное перфузионное давление на стопе ($p < 0,001$) [14]. Помимо различий в базовой перфузии, установленных посредством

НОФФ, нами обнаружено снижение ЛТТГ при увеличении количества артерий с окклюзией просвета, что согласуется с результатами К.Ф. Ма и соавт., согласно которым медиана насыщения гемоглобина кислородом, измеренная с помощью спектроскопии диффузного отражения после нагрева до 44 °С на стопе и голени, значимо ниже у пациентов с ЗАНК по сравнению со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$ и $p = 0,022$ соответственно) [15]. В работе G. Hodges и соавт. реакция перфузии на нагрев кожи до 44 °С у пациентов с ЗАНК составила в пораженной ноге $70,3 \pm 13,6\%$, что было ниже ($p < 0,05$), чем в здоровой конечности ($85,0 \pm 10,2\%$) и у пациентов контрольной группы ($89,0 \pm 5,2\%$) [16].

Несмотря на то что нами обнаружена значимая ассоциация между баллом выраженности ЗАНК и ухудшением перфузии, измеренной с помощью НОФФ, не было получено корреляции высокой степени, что может объясняться неодинаковым формированием коллатерального кровотока, обеспечивающим питание тканей, у разных пациентов. Так, S.L. Zettervall и соавт. отметили: индекс окклюзии, описывающий количество пораженных сосудов на конечности, имеет низкую ценность в прогнозировании ухудшения степени ишемии по классификации Рутерфорда [17]. В работе J.D. Anderson и соавт. получена только слабая корреляция между индексом, отражающим степень стеноза по результатам ангиографии, и перфузией икроножных мышц ($R = -0,26$; $p < 0,05$), а также результатами тредмил-теста ($R = -0,31$; $p < 0,01$) и дистанцией 6-минутной ходьбы ($R = -0,33$; $p < 0,01$) [18]. Следовательно, на степень ишемии и уровень перфузии при ЗАНК может влиять не только выраженность стеноза, но и другие факторы, такие как сопутствующие заболевания, пол, индивидуальные особенности анатомии сосудистого русла.



Дополнительно мы провели оценку перфузии методом ЛДФ и не получили значимых различий между группами для показателей БПЗ и БП1/БПЗ. К.Ф. Ма и соавт. с помощью ЛДФ обнаружили, что уровень перфузии меньше у здоровых добровольцев, чем у пациентов с атеросклерозом, на дорсальной ($p = 0,016$) и медиальной ($p = 0,043$) сторонах стопы [15]. Т. Ishii и соавт. при использовании ЛДФ показали снижение кожного кровотока на ноге у пациентов, находящихся на диализе, при развитии ЗАНК ($p < 0,001$) [19]. Нами не получено сходных различий при использовании ЛДФ, однако в работе [19] участвовали пациенты с почечной недостаточностью, которая в нашем исследовании была критерием исключения. Различия оценки параметров микрогемодинамики кожи методами НОФФ и ЛДФ, вероятно, связаны с разной глубиной, с которой поступает информативный сигнал при зондировании тканей. Считается, что ЛДФ регистрирует перфузию с участка толщиной 1 мм [20], тогда как НОФФ позволяет получать сигнал с глубины 2–3 мм [11, 12]. Данная особенность полезна для применения в области подошвенной поверхности стопы, где роговой слой эпидермиса имеет существенно большую толщину, чем в других участках тела [21], тем самым затрудняя оценку полезного сигнала, получаемого от микрососудистого русла.

Ограничения исследования

Ограничением данной работы можно считать малый размер выборки, однако стоит отметить, что это исследование пилотное и в дальнейшем планируется набор большого количества пациентов для анализа характера изменения перфузии при ЗАНК. В исследуемой выборке оказалось значимо больше мужчин, чем женщин, что отражает половое распределение при госпитализации в отделение хирургии сосудов и ИБС на базе

клиники, в которой проводилась настоящая работа. Другими авторами также отмечена большая представленность лиц мужского пола среди пациентов, имеющих ЗАНК, направляемых на стационарное лечение [9]. Кроме того, показано, что перемежающаяся хромота чаще встречалась у мужчин по сравнению с женщинами как во Фрамингемском (от 1,9 до 0,8%; отношение шансов 2,38) [22], так и в Роттердамском исследовании (2,2% против 1,2%) [23]. Прототип прибора «Вазотест», использованный в исследовании, не имеет регистрационного удостоверения, однако для него были проведены токсикологические и технические испытания.

Заключение

Данное исследование демонстрирует, что параметры кожного микроциркуляторного русла, оцененные методом НОФФ, изменяются в зависимости от выраженности ЗАНК. Показатели, отражающие кровоток в покое, такие как базовая перфузия тыльной стороны и большого пальца стопы, уменьшаются при увеличении количества обнаруженных окклюзий на нижней конечности. Соотношение базовой перфузии на руки и ноги повышается при большем числе пораженных артерий. Реакция микрососудов кожи на функциональный стимул, выраженная в виде ЛТГ за разные временные промежутки и прироста перфузии после нагрева, ниже в случае наличия окклюзий и уменьшается при увеличении их количества. Как базовая перфузия на стопе, так и параметры, отражающие ответ микроциркуляторного русла на повышение температуры, коррелируют с баллом выраженности стеноза и ЛПИ. В перспективе НОФФ может быть использована в качестве дополнительного количественного метода оценки состояния микрососудистого кровотока у пациентов с ЗАНК. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена в рамках государственного задания «Новые подходы к комплексной оценке параметров периферической гемодинамики в практике ведения пациентов с заболеваниями различной этиологии».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

К.А. Красулина – проведение измерений перфузии, сбор и обработка материала, статистический анализ полученных данных, написание текста статьи; П.А. Глазкова – концепция и дизайн исследования, формулирование целей исследования, редактирование текста статьи; А.А. Глазков – анализ результатов оценки перфузии, разработка методик проведения

измерений перфузии, написание текста статьи; Д.С. Селиванова – проведение измерений перфузии, сбор и обработка материала, заполнение базы данных, редактирование текста статьи; С.С. Загаров – клиническое обследование пациентов, сбор и обработка клинических данных, координация исследования, редактирование текста статьи; А.В. Ватаев – клиническое обследование пациентов, сбор и обработка клинических данных, редактирование текста статьи; Р.Н. Ларьков – утверждение дизайна исследования, контроль планирования и реализации исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи, редактирование текста статьи; Д.А. Рогаткин – разработка методологии, контроль планирования и реализации исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи, редактирование текста статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.



Список литературы / References

1. Aday AW, Matsushita K. Epidemiology of peripheral artery disease and polyvascular disease. *Circ Res.* 2021;128(12):1818–1832. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318535.
2. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpentier PH, Chraim A, Canning C, Dimakakos E, Gottsäter A, Heiss C, Mazzolai L, Madaric J, Olinic DM, Pécsvárady Z, Poredoš P, Quéré I, Roztocil K, Stanek A, Vasic D, Visonà A, Wautrecht J-C, Bulvas M, Colgan M-P, Dorigo W, Houston G, Kahan T, Lawall H, Lindstedt I, Mahe G, Martini R, Pernod G, Przywara S, Righini M, Schlager O, Terlecki P. ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa.* 2019;48(Suppl 102):1–79. doi: 10.1024/0301-1526/a000834.
3. Shabani Varaki E, Gargiulo GD, Penkala S, Breen PP. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods. *Biomed Eng Online.* 2018;17(1):61. doi: 10.1186/s12938-018-0494-4.
4. Ding A, Joshi J, Tiwana E. Patient safety in radiology and medical imaging. In: Agrawal A, Bhatt J. Patient safety. A Case-based innovative playbook for safer care. 2nd edition. Springer; 2023. p. 261–277.
5. Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, Katsanos K, Mills JL, Nikol S, Reekers J, Venermo M, Zierler RE, Schaper NC, Hinchliffe RJ. Effectiveness of bedside investigations to diagnose peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36 Suppl 1:e3277. doi: 10.1002/dmrr.3277.
6. Tehan PE, Bray A, Chuter VH. Non-invasive vascular assessment in the foot with diabetes: sensitivity and specificity of the ankle brachial index, toe brachial index and continuous wave Doppler for detecting peripheral arterial disease. *J Diabetes Complications.* 2016;30(1):155–160. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.019.
7. Duff S, Mafilios MS, Bhounsule P, Hasegawa JT. The burden of critical limb ischemia: A review of recent literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:187–208. doi: 10.2147/VHRM.S209241
8. Глазков АА, Глазкова ПА, Ковалева ЮА, Бабенко АЮ, Кононова ЮА, Китаева ЕА, Куликов ДА, Лапитан ДГ, Рогаткин ДА. Соотношение перфузии в коже пальцев верхних и нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Физиология человека.* 2022;48(6):119–128. doi: 10.31857/S0131164622700114.
9. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, Doubeni CA, Epling JW, Kemper AR, Kubik M, Landefeld CS, Mangione CM, Silverstein M, Simon MA, Tseng CW, Wong JB. Screening for peripheral artery disease and cardiovascular disease risk assessment with the ankle-brachial index: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018;320(2):177–183. doi: 10.1001/jama.2018.8357.
10. Глазкова ПА, Бабенко АЮ, Кононова ЮА, Глазков АА, Загаров СС, Ковалева ЮА, Ларьков РН, Бритвин ТА, Мазур НН, Куликов ДА, Рогаткин ДА. Балльная оценка тяжести функционального поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова.* 2021;16(3):18–24. doi: 10.25881/20728255_2021_16_3_18.
11. Глазкова ПА, Бабенко АЮ, Кононова ЮА, Глазков АА, Загаров СС, Ковалева ЮА, Ларьков РН, Бритвин ТА, Мазур НН, Куликов ДА, Рогаткин ДА. [Scale for scoring the severity of functional impairment of the cardiovascular system in patients with diabetes mellitus]. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center.* 2021;16(3):18–24. Russian. doi: 10.25881/20728255_2021_16_3_18.
12. Lapitan D, Rogatkin D. Optical incoherent technique for noninvasive assessment of blood flow in tissues: Theoretical model and experimental study. *J Biophotonics.* 2021;14(5):e202000459. doi: 10.1002/jbio.202000459.
13. Lapitan DG, Raznitsyn OA. A Method and a device prototype for noninvasive measurements of blood perfusion in a tissue. *Instruments Exp Techn.* 2018;61(5):745–750. doi: 10.1134/S0020441218050093.
14. Глазкова П, Глазков А, Куликов Д, Лапитан Д, Загаров С, Ларков Р, Бабенко А, Кононова Ю, Ковалева Ю, Китаева Е, Мазур Н, Бритвин Т, Рогаткин Д. Incoherent optical fluctuation flowmetry for detecting limbs with hemodynamically significant stenoses in patients with type 2 diabetes. *Endocrine.* 2023;82(3):550–559. doi: 10.1007/s12020-023-03506-4.
15. Wung CH, Wang YH, Lee YC, Chang CW, Wu PY, Huang JC, Tsai YC, Chen SC, Chang JM, Hwang SJ. Association between flow-mediated dilation and skin perfusion pressure with peripheral artery disease in hemodialysis patients. *J Pers Med.* 2021;11(12):1251. doi: 10.3390/jpm11121251.
16. Ma KF, Kleiss SF, Schuurmann RCL, Nijboer TS, El Moumni M, Bokkers RPH, de Vries JPPM. Laser Doppler flowmetry combined with spectroscopy to determine peripheral tissue perfusion and oxygen saturation: A pilot study in healthy volunteers and patients with peripheral arterial disease. *J Pers Med.* 2022;12(6):853. doi: 10.3390/jpm12060853.
17. Hodges GJ, Nawaz S, Tew GA. Evidence that reduced nitric oxide signal contributes to cutaneous microvascular dysfunction in peripheral arterial disease. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2015;59(1):83–95. doi: 10.3233/CH-141838.
18. Zettervall SL, Marshall AP, Fleser P, Guzman RJ. Association of arterial calcification with chronic limb ischemia in patients with peripheral artery disease. *J Vasc Surg.* 2018;67(2):507–513. doi: 10.1016/j.jvs.2017.06.086.
19. Anderson JD, Epstein FH, Meyer CH, Hagspiel KD, Wang H, Berr SS, Harthun NL, Weltman A, DiMaria JM, West AM, Kramer CM. Multifactorial determinants of functional capacity in peripheral arterial disease: uncoupling of calf muscle perfusion and metabolism. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(7):628–635. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.080.
20. Ishii T, Takabe S, Yanagawa Y, Ohshima Y, Kagawa Y, Shibata A, Oyama K. Laser Doppler blood flowmeter as a useful instrument for the early detection of lower extremity peripheral arterial disease in hemodialysis patients: An observational study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):470. doi: 10.1186/s12882-019-1653-y.
21. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей. М.: Либроком; 2013. 496 с.
22. Крупаткин АИ, Сидоров ВВ. Functional diagnostics of the state of microcirculatory and tissue systems: fluctuations, information, nonlinearity: A guide for doctors. Moscow: Librokom; 2013. 496 p. Russian.
23. Maiti R, Duan M, Danby SG, Lewis R, Matcher SJ, Carré MJ. Morphological parametric mapping of 21 skin sites throughout the body using optical coherence tomography. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020;102:103501. doi: 10.1016/j.jmbm.2019.103501.
24. Kannel WB, McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: The Framingham study. *J Am Geriatr Soc.* 1985;33(1):13–18. doi: 10.1111/j.1532-5415.1985.tb02853.x.
25. Meijer WT, Grobbee DE, Hunink MGM, Hofman A, Hoes AW. Determinants of peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam study. *Arch Intern Med.* 2000;160(19):2934–2938. doi: 10.1001/archinte.160.19.2934.



An association between the blood perfusion parameters in foot tissues and the severity of arterial occlusion and stenosis in the lower extremities

K.A. Krasulina¹ • P.A. Glazkova¹ • A.A. Glazkov¹ • D.S. Selivanova¹ • S.S. Zagarov¹ • A.V. Vataev¹ • R.N. Larkov¹ • D.A. Rogatkin¹

Rationale: Peripheral artery disease (PAD) is common among the elderly and increases the risk of cardiovascular events, disability and death. PAD course and outcomes depend not only on the condition of macrovasculature but also on the tissue perfusion. We have previously shown that Type 2 diabetic patients with lower extremity ischemia have significantly lower perfusion than healthy volunteers, and the ratio of basal perfusion in the arm and leg (BP1/BP3) measured by incoherent optical fluctuation flowmetry (IOFF) allows to identify hemodynamically significant stenoses.

Aim: To analyze associations between perfusion parameters registered by IOFF and the severity of vascular involvement in PAD patients.

Methods: This single center cross-sectional study included 38 PAD patients admitted to the Department of Vascular Surgery and Coronary Artery Disease. The arteries were assessed with duplex Doppler ultrasonography (DDU), according to the results of which the PAD severity score and ankle-brachial index (ABI) were calculated. Skin microhemodynamic parameters were recorded by IOFF. The basal perfusion on the arm (BP1), the dorsal foot surface and the toe (BP2 and BP3), the ratio BP1/BP3, local thermal hyperemia (LTH2 and LTH3) and an increase in perfusion after heating on two leg zones (LTH2-BP2, LTH3-BP3) were evaluated and expressed in perfusion units (PU). BP1, BP3, and BP1/BP3 values were additionally measured with laser Doppler flowmetry (LDF). The analysis was performed depending on the degree of arterial involvement determined by DDU for each limb separately (n = 73). There were ≥ 50% stenoses in 15 extremities (Group 1), occlusion of one of the major arteries in 42 (Group 2) and ≥ 2 occlusions in 16 lower extremities (Group 3).

Results: In the groups 1, 2 and 3, the values of most parameters estimated by IOFF decreased with an increase in severity of limb lesions. As an example, the respective perfusion parameters for the big toe in the study groups were as follows: BP3 4.0 [2.0; 9.8], 2.2 [0.9; 3.7] and 1.1 [0.7; 2.6] PU (p = 0.007); LTH3 10.0 [6.4; 14.9], 5.0 [1.5; 7.8] and 2.5 [1.4; 4.5] PU (p < 0.001), and LTH3-BP3 3.8 [2.6; 7.8], 2.4 [0.6; 4.3] and 1.2 [0.4; 1.5] PU (p = 0.001). The BP1/BP3 ratio in the above mentioned group increased: 1.8 [0.8; 7.7], 7.2 [3.4; 21.3] and 14.2 [6.6; 18.3] (p = 0.004), respectively. No similar trend was found for this parameter registered by LDF. There were significant correlations between the lower extremities perfusion parameters measured by IOFF and ABI, with the correlation coefficients ranging from 0.365 to 0.717 (p < 0.05).

Conclusion: The functional parameters of the skin microhemodynamics vary with different PAD severity. In addition, they correlate with clinical indicators of atherosclerosis. The IOFF technique can be promising as an additional quantitative method for assessment of microvascular blood flow in patients with PAD.

Key words: peripheral artery disease, skin, microcirculation, incoherent optical fluctuation flowmetry

For citation: Krasulina KA, Glazkova PA, Glazkov AA, Selivanova DS, Zagarov SS, Vataev AV, Larkov RN, Rogatkin DA. An association between the blood perfusion parameters in foot tissues and the severity of arterial occlusion and stenosis in the lower extremities. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(5):269–279. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-028

Received 28 August 2024; revised 4 October 2024; accepted 16 October 2024; published online 6 November 2024

Ksenia A. Krasulina – MD, Endocrinologist, Junior Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4146-930X> ✉ Ul. Shchepkina 61/2–8, Moscow, 129110, Russian Federation. E-mail: krasulinaka@gmail.com

Polina A. Glazkova – MD, PhD, Endocrinologist, Senior Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8830-7503>. E-mail: polinikul@mail.ru

Alexey A. Glazkov – MD, PhD, Senior Research Fellow, Laboratory of Medical and Physical Research¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6122-0638>. E-mail: aaglazkov@bk.ru

Darya S. Selivanova – Laboratory Technician, Laboratory of Medical and Physical Research¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0303-1904>. E-mail: selivanova@medphyslab.com

Sergei S. Zagarov – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Research Fellow, Associate Professor, Chair of Cardiovascular Surgery, Postgraduate Training Faculty¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9917-7652>. E-mail: szagarov@mail.ru

Akhmed V. Vataev – MD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-9209-5471>. E-mail: ahmed.vataev@mail.ru

Roman N. Larkov – MD, PhD, Professor, Head of the Chair Cardiovascular Surgery, Postgraduate Training Faculty; Head of the Department of Cardiovascular Surgery¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2778-4699>. E-mail: romanlar@rambler.ru

Dmitry A. Rogatkin – Doctor of Engineering, Head of Laboratory of Medical and Physical Research¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7755-308X>. E-mail: rogatkin@medphyslab.com

Funding

The study was performed as a part of the State task “New approaches to comprehensive assessment of peripheral hemodynamic parameters in the practical management of patients with disorders of various etiologies”.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Authors' contribution

K.A. Krasulina, perfusion measurements, data collection and management, statistical analysis, text writing; P.A. Glazkova, the study concept and design, study goal definition, text editing; A.A. Glazkov, analysis of the results, development of the techniques for perfusion assessments, text writing; D.S. Selivanova, perfusion measurements, data collection and management, database management, text editing; S.S. Zagarov, clinical examination of the patients, data collection and management, study coordination, text editing; A.V. Vataev, clinical examination of the patients, data collection and management, text editing; R.N. Larkov, approval of the study design, supervision of the study planning and conduction, approval of the final version of the manuscript, text edition; D.A. Rogatkin, development of the methodology, supervision of the study planning and conduction, approval of the final version of the manuscript, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation



Обзор

Хронический запор: фокус на микробиом-модулирующей терапии пребиотиками, пробиотиками и синбиотиками

Серкова М.Ю.¹ • Авалуева Е.Б.¹ • Ситкин С.И.^{1,2,3}

Хронический запор – глобальная медико-социальная и экономическая проблема ввиду негативного влияния на качество жизни пациентов и увеличения риска развития колоректального рака, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных нарушений.

Микробиота кишечника играет важную роль в патогенезе запоров, взаимодействуя с иммунной системой, энтеральной и центральной нервной системой, и представляет собой перспективную терапевтическую мишень. Дисбиоз кишечника у больных с запорами характеризуется сниженной относительной численностью лактат- (*Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae*) и бутират-продуцирующих бактерий (*Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*) и повышенными уровнями сероводород-продуцирующих бактерий (*Desulfovibrionaceae*) и метаногенных архей (*Methanobacteriaceae*). Ведущим патогенетическим механизмом, связанным с дисбиозом кишечника при хроническом запоре, могут быть нарушения микробного метаболизма (метаболический дисбиоз), проявляющиеся изменениями продукции короткоцепочечных жирных кислот, метана, сероводорода, метаболитов триптофана, а также биотрансформации желчных кислот. Доказанная роль дисбиотических изменений микробиоты кишечника в патофизиологии хронического запора обуславливает эффективность микробиом-модулирующей терапии (пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков) у пациентов с данным синдромом.

Среди пребиотиков наиболее изучен инулин – растворимое пищевое волокно, оказывающее выраженное влияние на регуляцию кишечной микробиоты, стимулирующее рост полезных бактерий и продукцию противовоспалительных метаболитов. Инулин нормализует функцию кишечника у пациентов с хроническими запорами, увеличивая частоту дефекаций, смягчая консистенцию стула и сокращая время кишечного транзита. Кроме того, инулин модулирует иммунный ответ, влияет на всасывание минералов, аппетит и чувство насыщения.

Прием пробиотиков также связан с сокращением времени кишечного транзита по сравнению с контролем. По данным систематического обзора и метаанализа 30 рандомизированных контролируемых исследований, только штаммы *Bifidobacterium lactis* (но не другие пробиотики) значительно увеличивали частоту стула при хронических запорах у взрослых. Клинические исследования показали, что таргетный пробиотик *Bifidobacterium lactis* HN019 значительно повышал частоту дефекации у пациентов с низкой частотой стула (≤ 3 дефекаций в неделю) до 4,7–5,0 раз в неделю, уменьшал время кишечного транзита и снижал частоту функциональных гастроэнтерологических симптомов у взрослых с запором. Помимо клинических эффектов, *Bifidobacterium lactis* HN019 вызывал благоприятные изменения кишечной микробиоты, значимо увеличивая количество бифидобактерий и снижая численность энтеробактерий.

Данные исследований подтверждают важность синбиотической коррекции дисбиотически измененной микробиоты у всех пациентов, страдающих запорами, с целью увеличения частоты дефекации и улучшения консистенции каловых масс, а также профилактики ассоциированных с запором хронических заболеваний. Синбиотики, такие как комбинация *Bifidobacterium lactis* HN019 и инулина, проявляющие свойства как комбинентарного, так и синергического синбиотика, могут обладать наибольшим микробиом-модулирующим и функциональным потенциалом, позволяющим значительно улучшить клинические результаты у пациентов с хроническим запором по сравнению с пробиотиками или пребиотиками, применяемыми по отдельности.

Ключевые слова: хронический запор, микробиота кишечника, синбиотик, *Bifidobacterium lactis* HN019, инулин

Для цитирования: Серкова МЮ, Авалуева ЕБ, Ситкин СИ. Хронический запор: фокус на микробиом-модулирующей терапии пребиотиками, пробиотиками и синбиотиками. Альманах клинической медицины. 2024;52(5):280–296. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-026

Поступила 07.08.2024; доработана 24.09.2024; принята к публикации 30.09.2024; опубликована онлайн 01.11.2024



Хронический запор известен врачам на протяжении сотен лет, это одно из наиболее распространенных состояний, встречающихся в мировой клинической практике [1]. С древних времен и достаточно долго считалось, что вещества, выделяющиеся в ходе гниения отходов жизнедеятельности в толстой кишке, отравляют организм и вызывают болезнь [2, 3]. В конце XVIII века у европейских врачей сформировалось представление о хроническом запоре как болезни цивилизации и урбанизации, в 1850-х гг. американские врачи предупреждали, что «ежедневное опорожнение кишечника имеет первостепенное значение для поддержания здоровья, а без ежедневного движения вся система организма станет ненормальной и испорченной» [4]. Данное положение послужило основой популярной в начале XX века теории «кишечной аутоинтоксикации», утверждавшей, что кишечная флора расщепляет белковые остатки в фекалиях на несколько соединений, проявляющих выраженную токсичность. При этом для лечения аутоинтоксикации часто применяли достаточно агрессивные хирургические методы, например колэктомия. 1900–1930-е гг. стали «золотым веком» очищения кишечника и применения слабительных. Врачи рекомендовали для лечения запора широкое использование различного оборудования для клизм и ирригации толстой кишки, поддерживающих поясов для живота и машин для массажа живота [3]. Определение хронического запора, принципы его диагностики и лечения постоянно эволюционировали. В 1980-е гг. в Италии впервые были разработаны Римские критерии диагностики и лечения функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР), в том числе функционального запора. В настоящее время Римские критерии IV пересмотра определяют ФГИР как расстройства взаимодействия оси «кишечник – мозг» (disorders of gut-brain interaction) [5].

Современная медицина уделяет пристальное внимание хроническому запору ввиду его широкой распространенности, постоянно увеличивающейся вследствие изменений структуры питания и образа жизни. Сегодня хронический запор представляет глобальную медико-социальную и экономическую проблему, поскольку негативно отражается на качестве жизни, наносит ущерб психологическому благополучию пациентов и увеличивает риск развития колоректального рака (КРР), сердечно-сосудистых

расстройств и цереброваскулярных заболеваний [3, 6]. Именно поэтому изучение этиологии и патогенеза хронического запора – важное направление современной гастроэнтерологии. Только глубокое понимание проблемы позволит оптимизировать и персонифицировать дифференциальную диагностику, лечение и профилактику этого заболевания.

Эпидемиология

Хроническими запорами страдает около 14% населения земного шара [7]. Распространенность данного синдрома выше в индустриально развитых странах и составляет от 4 до 27% с устойчивой тенденцией к росту [3]. Согласно результатам глобального эпидемиологического исследования мирового уровня (2020 г.), в котором приняли участие 73 076 человек, доля респондентов с функциональным запором, соответствующим Римским критериям IV пересмотра, самая большая среди всех ФГИР кишечника и составляет в мире 11,7% (11,4–12,0%) по данным интернет-опросов и 6,6% (6,3–6,9%) по данным личных опросов, причем женщины страдают запорами почти вдвое чаще, чем мужчины [8]. В России, согласно результатам первого популяционного исследования МУЗА, проведенного в 2011 г. в Москве, запоры, классифицируемые в соответствии с Римскими критериями III, встречаются у 16,5% взрослого населения (с возрастом этот показатель увеличивается – до 32,8% лиц старше 65 лет) и чаще наблюдаются у женщин [9]. Авторами исследования определены значимые факторы, ассоциированные с запором, – возраст, факт родов (у женщин моложе 55 лет), низкий уровень потребления клетчатки и жидкости, пониженная физическая активность (у мужчин моложе 55 лет с повышенным индексом массы тела). Частое выявление хронического запора различной этиологии у пожилых людей связано с высокой распространенностью у них таких факторов риска, как снижение физической активности (77,8%), ограничение приема жидкости (69,4%), уменьшение количества овощей в рационе (62,9%), наличие признаков депрессии (52,8%), прием препаратов, индуцирующих запор (41,7%) [10].

При несвоевременном лечении хронического запора повышается риск развития геморроя, анальных трещин, выпадения прямой кишки, инфекций мочевыводящих путей (как результат задержки мочи и бактериального роста), развития сердечно-сосудистых заболеваний и КРР [11–14].

Серкова Маргарита Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9600-3131> ✉ 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация. E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Авалуева Елена Борисовна – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>. E-mail: avalueva@mail.ru

Ситкин Станислав Игоревич – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса; зав. научно-исследовательской группой эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии; вед. науч. сотр. лаборатории персонифицированной микробной терапии; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>. E-mail: drsitkin@gmail.com

¹ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России; 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, Российская Федерация

В когортном популяционном исследовании, проведенном в 2004–2013 гг. в Дании, у пациентов с хроническим запором были установлены высокие риски развития венозных тромбозов, особенно тромбоза мезентериальных вен, а также инфаркта миокарда, ишемического и геморрагического инсульта, облитерирующего энтерита, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности [15]. Запор – сложное расстройство, симптомы которого охватывают не только снижение частоты дефекации: 40% пациентов с хроническими запорами страдают тревожным расстройством, депрессией, соматическими расстройствами, когнитивными дисфункциями [16], что подтверждает социально-экономическую значимость проблемы.

Определение

Согласно рекомендациям Научного общества гастроэнтерологов России (НОГР, 2020 г.), запор (констипация) – это удлинение интервалов между актами произвольной дефекации до 72 часов и более, сопровождающееся, как правило, комплексом симптомов: изменением формы и консистенции каловых масс (твердый, фрагментированный кал), ощущением неполного опорожнения кишечника, необходимостью избыточного, нередко бесполезного, натуживания, а также приобретающее характер зависимости от приема слабительных препаратов или проведения манипуляций, облегчающих достижение акта дефекации (клизмы, ручное пособие и т.п.) [17]. Не менее важным критерием запора считается изменение консистенции кала. В качестве инструмента описания клинической оценки параметров стула во всем мире используется Бристольская шкала формы кала (БШФК; англ. Bristol Stool Form Scale), разработанная в 1997 г. S.J. Lewis и K.W. Heaton в Бристольском университете [18]. По БШФК запору соответствуют 1-й и 2-й типы консистенции стула («отдельные твердые комочки кала в виде орешков» и «кал нормальной формы, но с твердыми комочками»). Время транзита по кишечнику наиболее сильно коррелирует с консистенцией стула [3].

Классификация

Согласно актуальным отечественным клиническим рекомендациям, различают 2 вида запора: первичный и вторичный [19].

Первичный (функциональный, или хронический идиопатический) **запор** – заболевание функциональной природы, при котором отсутствуют органические (структурные) изменения. Запор считается первичным и относится к классу функциональных заболеваний после исключения других причин хронических запоров – соматических, алиментарных,

девиаций образа жизни и поведения (систематическое подавление позывов на дефекацию, гиподинамия и др.), приема различных лекарственных препаратов и биологически активных добавок, наличия психических заболеваний и беременности (гестационный запор) [19].

Выделяют следующие фенотипы первичного запора:

- *нарушение ректальной эвакуации* (диссинергическая дефекация, инвагинация прямой кишки, синдром нисходящей промежности, выпадение прямой кишки и ректоцеле);
- *запор с медленным транзитом* (мегаколон, болезнь Гиршпрунга, болезнь Шагаса, нарушение состава микробиоты толстой кишки);
- *запор с нормальным транзитом* (идиопатический запор) связан с психосоциальным стрессом, иногда с привычкой сдерживать позывы на дефекацию, что приводит к замедлению кишечной эвакуации и в дальнейшем перерастяжению прямой кишки и появлению запоров. Данный фенотип характеризуется наличием таких симптомов, как чувство неполного опорожнения, длительное натуживание, вздутие живота [21];
- *смешанный фенотип* (нарушение ректальной эвакуации с медленным транзитом) [17, 19].

Симптомы, характерные для первичного (функционального) запора, наблюдаются также при другом ФГИР – синдроме раздраженного кишечника с преобладанием запоров (СРК-3). Дифференцирующим клиническим признаком при функциональном запоре и СРК-3 служит наличие / отсутствие абдоминальной боли [20].

Вторичный запор – симптом, обусловленный изменением физиологических функций кишечника и основ акта дефекации под воздействием различных этиологических факторов. По сути это проявление другого заболевания. Вторичный хронический запор может возникать в результате лечения опиоидами или антигипертензивными средствами, при наличии органических заболеваний, включая системные (такие как гипотиреоз или болезнь Паркинсона), либо локальных изменений в толстой кишке, например, при КРР или дивертикулярной болезни [3, 17, 19].

С точки зрения продолжительности симптомов принято выделять *острый запор*, длительность которого не превышает 7 суток, и *хронический запор*, при котором симптомы сохраняются дольше 3 месяцев [22].

Целесообразно выделять **стадии течения** (или степени компенсации) запора:

- *компенсированный* – задержка стула до 3–4 дней с сохранением позывов на дефекацию, отсутст-



вием боли и вздутия живота, запоры корригируются диетой;

- *субкомпенсированный* – отсутствие стула в течение 5–10 дней, дефекация после приема слабительных препаратов, могут присутствовать боли и вздутие живота;
- *декомпенсированный* – отсутствие стула (более 10 дней) и позывов на дефекацию, большого беспокоят боли в животе и вздутие живота, каловая интоксикация, запоры устраняются только после сифонной клизмы.

В патофизиологическом процессе при функциональном запоре играет роль изменение не только моторики толстой кишки (расстройство перистальтики) [23], но и характера двунаправленной регуляции кишечной функции по оси «кишечник – мозг» [24, 25], которая непрерывно передает информацию о физиологическом состоянии организма в мозг через афферентные нервные и гуморальные пути посредством нейромедиаторов (серотонин и др.) [26]. Происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, нисходящих модуляторных путей, которые влияют на моторику желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и афферентную передачу висцеральных сигналов [27]. Парасимпатический эфферентный путь оказывает прокинетиическое влияние на моторику толстой кишки и представляет собой первичный нервный путь, по которому дефекация управляется центральной нервной системой. Признание взаимодействия между мозгом и микробиотой обусловило включение третьего компонента в ось «кишечник – мозг – микробиота» [25]. В пожилом возрасте патофизиология запоров несколько изменяется. У пожилых людей утрачивается до 40% кишечных нейронов и увеличивается количество коллагена в дистальных отделах толстой кишки, снижается давление анального сфинктера, тонус мышц тазового дна, ректальная чувствительность, увеличивается порог появления позывов к дефекации [3].

До недавнего времени хронический запор изучали с точки зрения кишечной функции, однако за последние 2 десятилетия впечатляющее расширение наших знаний об обширном микробном сообществе, которое находится в кишечнике человека, – микробиоте – позволило сформулировать концепцию, согласно которой нарушенная микроэкология кишечника может способствовать развитию и поддержанию запоров, а также других ФГИР.

Нарушения микробиоты кишечника при хроническом запоре

Микробиота кишечника играет важную роль в патофизиологии запоров, взаимодействуя с иммунной системой, энтеральной и центральной

нервной системой и обладая способностью изменять секреторные процессы в кишечнике и гормональный фон [3]. По данным исследования [28], видовое разнообразие микробиоты у пациентов с запорами меньше, чем у здоровых людей, и характеризуется сниженной относительной численностью *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, повышенными уровнями сероводород-продуцирующих бактерий семейства *Desulfovibrionaceae* и метаногенов семейства *Methanobacteriaceae*, а также значительно уменьшенным уровнем бактерий, продуцирующих бутират, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia intestinalis*. В других исследованиях обнаружены значимые изменения численности бактериоидов (*Bacteroides*, *Alistipes*, *Butyricimonas*, *Parabacteroides*), бутират-продуцирующих бактерий (*Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Butyricoccus*, *Oscillospiraceae*), *Blautia*, *Escherichia/Shigella*, *Klebsiella* [29].

Ведущим патогенетическим механизмом, связанным с дисбиозом кишечника при хроническом запоре, могут быть нарушения микробного метаболизма (так называемый метаболический дисбиоз), характеризующиеся изменениями продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), метана, сероводорода, метаболитов триптофана, а также биотрансформации желчных кислот [29, 30]. Характеристики дисбиоза различаются в зависимости от фенотипа хронического запора. У пациентов с медленным транзитом наблюдается снижение численности *Bacteroidaceae* и повышение численности *Peptostreptococcaceae*, *Christensenellaceae* и *Clostridiaceae* по сравнению с пациентами с нормальным транзитом. Относительная численность *Bacteroidaceae* и *Oscillospiraceae* выше при диссинергической дефекации, чем у пациентов с хроническим запором без таковой. Дисбиотические изменения микробиоты у пациентов с запорами связаны с проявлениями депрессии, нарушениями сна и недостаточным потреблением овощей, служащих важным источником пищевых волокон [31]. Согласно современным представлениям, микробиом кишечника обладает значительным потенциалом в качестве источника биомаркеров и терапевтических инструментов при хронических запорах [29]. Эти данные подтверждают роль микробиоты кишечника во взаимосвязи между хроническим запором и эмоциональными расстройствами и открывают возможные перспективы для микробиом-модулирующей терапии у таких пациентов. Роль комменсальных микроорганизмов в функционировании толстой кишки несомненна, и микробиота представляет собой привлекательную терапевтическую мишень [28].

В последние годы показано, что транзит по толстой кишке и непосредственно консистенция стула тесно связаны с состоянием микробиоты кишечника. Микробиота и продукты ее метаболизма участвуют в модулировании перистальтики толстой кишки, секреции и абсорбции. По данным литературы, замедленный транзит у пациентов с запорами может быть связан с метаболическими изменениями в толстой кишке (по пути от ферментации углеводов к катаболизму белков), снижением концентрации КЖК и увеличением продукции метана археями. В нескольких исследованиях изучались изменения в составе микробиоты кишечника и возможные механизмы, связанные с функциональным запором, особенно изменения микробного метаболизма, такие как снижение продукции КЖК, нарушение биотрансформации желчных кислот, усиление метаногенеза и влияние на метаболизм серотонина (5-гидрокситриптамина) [29]. У пациентов с функциональным запором микробные метаболиты могут влиять на перистальтику кишечника и секрецию посредством активации соответствующих рецепторов, распределенных в некоторых энтероэндокринных, энтерохромаффинных и нейрональных клетках, для синтеза и высвобождения биоактивных соединений, таких как пептиды и нейротрансмиттеры. Однако неясно, как метаболиты микробиоты взаимодействуют между собой. Более того, полагают, что и другие побочные продукты ферментации, такие как спирты, кетоны и альдегиды, также могут влиять на перистальтику кишечника. Бактериальная ферментация пищевых волокон в основном происходит в толстой кишке, приводя к образованию водорода и углекислого газа. Большая часть водорода утилизируется в результате метаболизма микробиотой толстой кишки, преимущественно с помощью сульфатредуцирующих бактерий или метаногенных архей, таких как *Methanobrevibacter smithii* [3, 30]. И у детей, и у взрослых пациентов с медленнотранзитными запорами наблюдается повышение численности метаногенов и продукции метана (75% взрослых пациентов по сравнению с 28% в здоровой группе контроля) [32]. Вместе с тем следует отметить, что в упомянутом исследовании у пациентов с запорами и нормальным транзитом частота выявления метаногенов была выше по сравнению со здоровым контролем, но ниже, чем у пациентов с медленным транзитом.

С клинической точки зрения представляется важным наличие микробиом-опосредованной связи запора со многими хроническими заболеваниями, ассоциированными со старением, в том числе с нейродегенеративными патологиями, такими как болезни Альцгеймера и Паркинсона, и хронической

болезнью почек (ХБП). Так, например, в недавнем исследовании показано, что у пациентов со сниженной частотой дефекации / запором значимо повышена относительная численность целого ряда кишечных таксонов, таких как *Christensenellaceae* R-7 group, *Anaerotruncus*, *Blautia*, Family XIII AD3011 group (семейство *Anaerovoracaceae*), *Methanobrevibacter*, характеризующихся большей представленностью и у пациентов с болезнью Паркинсона, часто страдающих хроническими запорами [33]. В то же время численность *Bacteroides*, *Lachnoclostridium*, *Lachnospiraceae* ND3007 group, *Lachnospiraceae* UCG-004 и *Veillonella*, являющихся важными продуцентами КЖК, уменьшалась со снижением частоты дефекации, отражая переход от сахаролитической ферментации к протеолитической, характерной для запора. Протеолитическая ферментация, в свою очередь, у пациентов с запором приводила к повышенной микробной продукции уремических токсинов, таких как 3-индоксилсульфат, p-крезолсульфат, p-крезолглюкуронид и фенилацетилглутамин. Показательно, что эти нефро- и гепатотоксичные метаболиты связаны не только с прогрессированием ХБП и неблагоприятным прогнозом ее течения, но и с другими хроническими заболеваниями, в том числе нейродегенеративными [33]. Эти данные подчеркивают важность нормализации образа жизни и соблюдения диеты, увеличения потребления пищевых волокон и синбиотической коррекции дисбиотически измененной микробиоты у всех пациентов, страдающих запорами, не только с целью увеличения частоты дефекации / купирования запора, но и с целью профилактики ассоциированных с запором хронических заболеваний, связанных со старением.

Лечение

Около 50% пациентов, страдающих запорами, не обращаются за медицинской помощью и прибегают к самолечению, бесконтрольно используя слабительные препараты и клизмы [3]. Согласно современным рекомендациям, лечение хронического запора должно быть комплексным и включать в себя изменение образа жизни (увеличение физической нагрузки), характера питания, прием лекарственных препаратов; терапевтические подходы при этом должны характеризоваться стадийной последовательностью [19].

Диетотерапия считается основной составляющей лечения запора. Диету больным с хроническим запором подбирают индивидуально путем исключения продуктов, усиливающих выраженность симптомов заболевания. В настоящее время диетические рекомендации включают натуральное,



здоровое и регулярное питание, модификацию образа жизни, достаточное потребление жидкости, ограничение или отказ от употребления алкоголя, кофеина, острой пищи и жиров животного происхождения, корректировку потребления пищевых волокон [34].

При неэффективности диетических мероприятий и сохранении симптомов запора для нормализации стула в качестве первой линии терапии рекомендуется назначение на 4–6 недель препаратов, способствующих размягчению кишечного содержимого и увеличению его объема (уровень убедительности рекомендаций (УУР) – А, уровень достоверности доказательств (УДД) – 2) [19]. Пациентам с СРК-3 рекомендуется назначение осмотических слабительных (УУР – С, УУД – 5) [19]. К представителям данной группы препаратов относятся полиэтиленгликоль (макрогол), лактулоза, лактитол, сорбит, глицерин, соли магния, которые содержат неабсорбируемые ионы или молекулы, замедляющие всасывание воды и увеличивающие объем кишечного содержимого. Препараты создают осмотический градиент, который способствует секреции воды и электролитов в просвет кишечника, увеличивая объем фекалий и улучшая перистальтику, а также нормализуют состав и функции кишечной микробиоты. Кроме того, пациентам с запором может быть рекомендован препарат на основе псиллиума – оболочки семян подорожника овального (лат. *Plantago ovata* Forssk.), который, помимо увеличения объема стула в результате осмотического действия объема стула в результате осмотического действия псиллиума, за счет гель-формирующей фракции оказывает размягчающее и смазывающее действие на содержимое кишечника, облегчая его пропускание [17, 19].

В случае отсутствия эффекта терапии пациентам с функциональным запором и СРК-3 рекомендуется назначение лекарственных препаратов, стимулирующих хеморецепторы слизистой оболочки толстой кишки и усиливающих ее перистальтику (УУР – А, УДД – 2) [19]. Производные дифенилметана (например, бисакодил, пикосульфат натрия) и антрахиноны (например, сеннозиды, каскара) представляют собой неактивные, неабсорбируемые гликозиды, которые стимулируют секрецию жидкости, электролитов и перистальтику при активации гликозидазами в толстой кишке. Контактные слабительные (бисакодил, натрия пикосульфат, сеннозиды А и В) назначаются на короткий период времени (2 недели) (УУР – С, УДД – 5) [19]. Следует помнить, что длительный (более 2 недель) прием стимулирующих слабительных средств нередко сопряжен с различными побочными эффектами (диарейный и абдоминальный болевой синдром,

метеоризм, гипокалиемия), вызывает эффект привыкания и способствует развитию так называемого синдрома ленивого кишечника (англ. *lazy bowel syndrome*).

Пациентам, у которых применение слабительных средств оказывается недостаточно эффективным, рекомендуется в течение 4–6 недель принимать препараты, действующие на серотониновые рецепторы (например, прукалоприд), поскольку клеточные секреторные индексы в толстой кишке пациентов с запорами с медленным транзитом снижены. Побочные эффекты прукалоприда (головная боль, боль в животе) отмечаются чаще всего в 1-й день лечения, в большинстве случаев проходят самостоятельно и не требуют отмены препарата (УУР – С, УДД – 5) [3, 19].

При запорах, сохраняющихся несмотря на соблюдение диеты и прием препаратов, следует рассмотреть вопрос о целесообразности хирургического лечения. Таких пациентов рекомендуется направлять в специализированные колопроктологические клиники, обладающие возможностью и опытом проведения всего спектра необходимых функциональных тестов, включая исследование времени транзита, рентгенологические и физиологические методы оценки расстройств дефекации (УУР – С, УДД – 5) [19]. Пациентам с подтвержденным замедленным временем транзита без нарушений моторики верхних отделов ЖКТ показано хирургическое лечение. Хирургическое вмешательство должно быть направлено на ускорение времени транзита содержимого по толстой кишке путем уменьшения ее длины (УУР – С, УДД – 3) [19].

В настоящее время ввиду доказанной роли микробиоты кишечника при хроническом запоре эффективными и многообещающими средствами лечения представляются препараты, оказывающие влияние на ее состав.

Пребиотики

Назначение пищевых волокон – доказанно эффективный и безопасный метод коррекции хронического запора, одна из основных составляющих комплексного лечения. Пищевые волокна – это части растений или их экстрактов, устойчивые к перевариванию и всасыванию в тонкой кишке человека и подвергающиеся полной или частичной ферментации в толстой кишке. Наилучшие клинические результаты показывают инулин из цикория и псиллиум [35], обладающие также пребиотическими эффектами [36, 37]. Среди пребиотиков наиболее изучен инулин – растворимое пищевое волокно, оказывающее выраженное влияние на регуляцию кишечной микробиоты, стимулирующее рост

полезных бактерий и продукцию противовоспалительных метаболитов [38].

По данным исследований, потребление инулина как источника пребиотических пищевых волокон оказывает положительное влияние на качество жизни и симптоматику пациентов с функциональным запором и СРК-3. Благодаря способности модифицировать структуру и функциональную активность микробиоты кишечника инулин участвует в регуляции перистальтики и кишечного транзита, частоты и консистенции стула и, кроме того, модулирует иммунный ответ, влияет на всасывание минералов, аппетит и чувство насыщения [39].

По данным метаанализа, у пациентов с хроническими запорами прием инулина нормализует функцию кишечника, способствуя увеличению количества дефекаций в неделю и смягчению консистенции стула, оцениваемой по БШФК [40]. Установлено также, что инулин значительно сокращает время кишечного транзита, уменьшает выраженность основных жалоб и повышает удовлетворенность работой кишечника у пациентов с СРК-3 [41].

Результаты многочисленных исследований подтвердили: потребление инулина регулирует перистальтику кишечника, транзит содержимого по толстой кишке, консистенцию и частоту стула, прежде всего за счет изменения состава кишечной микробиоты [40]. Согласно данным систематического обзора данных клинических исследований, основным результатом положительного воздействия инулина на микробиоту было увеличение относительной численности *Bifidobacterium* (бифидогенный эффект), бутират-продуцентов *Anaerostipes* и *Faecalibacterium*, пробиотических *Lactobacillus*, а также снижение относительной численности *Bacteroides*, являющихся потенциальными патобионтами [42]. Наиболее выражен бифидогенный эффект инулина, о чем свидетельствует его высокий пребиотический индекс (прирост абсолютного числа бифидобактерий в расчете на 1 г фекалий), составляющий 4×10^8 . В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием здоровых добровольцев показано, что прием инулина значительно повышал численность бифидобактерий и снижал численность или частоту обнаружения потенциально патогенных *Bacteroides*, *Hathewayia histolytica* (синоним: *Clostridium histolyticum*) и *Romboutsia lituseburensis* (синоним: *Clostridium lituseburense*) [43]. Позже в рандомизированном клиническом исследовании продемонстрирована возможность инулина стимулировать рост как бифидобактерий, особенно *Bifidobacterium adolescentis*, относительная численность которой значимо увеличилась с 0,89 до 3,9% всей микробиоты, так и важнейшего

бутират-продуцента *Faecalibacterium prausnitzii*, численность которого увеличилась с 10,3 до 14,5% [44]. По данным другого двойного слепого рандомизированного перекрестного исследования, инулин оказывает благоприятное воздействие на микробиоту кишечника, не только увеличивая количество пробиотических *Bifidobacterium*, но и повышая уровень бутират-продуцирующих *Anaerostipes*, а также снижая численность *Bilophila*, сероводород-продуцирующих патобионтов, связанных с воспалительным иммунным ответом [37]. Высокий бутирогенный потенциал фруктанов инулинового типа обусловлен их уникальной способностью селективно стимулировать рост таксонов, несущих ген конечного фермента пути синтеза бутирата – бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (*but*), таких как *Faecalibacterium* и *Anaerostipes* [45]. Кроме того, ацетат и лактат, производимые бифидобактериями и лактобациллами, рост которых стимулируется инулином, также могут использоваться *Anaerostipes*, *Anaerobutyricum* и *Faecalibacterium* для продукции бутирата в процессе кроссфидинга – обоюдного обмена метаболитами между различными видами микроорганизмов [37, 45]. Значимое увеличение фекальной концентрации бутирата при приеме обогащенного олигофруктозой инулина в течение 9 недель зарегистрировано в пилотном исследовании у пациентов с легким / среднетяжелым язвенным колитом (уровни бутирата при этом отрицательно коррелировали с индексом Мейо, отражающим активность заболевания) [46].

Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о пропионогенном действии инулина [47]. Пропионовая кислота (пропионат) – КЖК, обладающая как противовоспалительными, так и иммуномодулирующими и метаболическими эффектами и продуцируемая различными комменсальными бактериями, в том числе представителями родов *Anaerostipes*, *Anaerobutyricum*, *Blautia*, *Megamonas*, *Roseburia*, при ферментации инулина или в процессе кроссфидинга с бактериями, росту которых инулин способствует [48–50].

Прием инулина значительно снижал численность сульфатредуцирующих бактерий *Desulfovibrio* spp., продуцирующих сероводород, триметиламин и липополисахарид, как у животных, так и у пациентов с ожирением, защищая кишечный барьер и препятствуя развитию метаболической эндотоксемии [47]. Инулин также усиливал рост бактерий, способных метаболизировать полисахариды и регулировать продукцию аминокислот, расширив таким образом пребиотическую функцию до регуляции микробного метаболизма валина, лейцина,



изолейцина, лизина и триптофана [51]. По данным рандомизированного клинического исследования, прием инулина улучшал обмен веществ у мужчин с избыточным весом и ожирением, увеличивая окисление жиров и способствуя выработке КЖК [52]. Кроме того, инулин может регулировать аппетит и чувство насыщения. Так, прием 6 г инулина в течение 8 дней значительно снижал аппетит после приема пищи у здоровых женщин, не вызывая никаких нежелательных реакций со стороны ЖКТ [53]. В клиническом исследовании у детей прием инулина приводил к увеличению уровня кишечного гормона грелина, участвующего в регуляции аппетита, обеспечивая большее чувство сытости и снижая в итоге потребление пищи [54]. Предположительно, метаболические эффекты инулина, опосредованные микробиотой кишечника и микробными метаболитами, могут благотворно влиять на факторы риска развития кардиометаболических заболеваний. Подтверждением этой гипотезы служат результаты недавнего систематического обзора и метаанализа 55 рандомизированных контролируемых исследований (2518 участников), показавшего, что прием фруктанов инулинового типа в течение 2 недель и более значительно снижал уровни холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и массу тела, при этом наиболее выраженный эффект наблюдался при большей продолжительности исследования, а также у участников с избыточной массой тела и ожирением [55].

Обсуждается потенциальная роль инулина в снижении уровня глюкозы в крови и профилактике инсулинорезистентности. В рандомизированном контролируемом исследовании у женщин с сахарным диабетом 2-го типа инулин контролировал воспаление и метаболическую эндотоксемию. У пациенток, принимавших инулин, наблюдалось значимое снижение уровней сахара в крови натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), индекса инсулинорезистентности (англ. homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка, фактора некроза опухоли альфа и липополисахарида плазмы [56]. Предполагается, что КЖК, продуцируемые микробиотой в процессе ферментации инулина, взаимодействуют с рецепторами свободных жирных кислот (англ. free fatty acid receptors, FFAR), экспрессируемыми на L-клетках кишечника, способствуя секреции кишечных пептидных гормонов (включая глюкагоноподобный пептид 1 и пептид YY), улучшая тем самым метаболизм глюкозы и снижая резистентность к инсулину [47].

Доза инулина из цикория 5 г в сутки обеспечивает выраженное положительное действие

на микробиоту кишечника, прежде всего бифидогенное [57]. Повышение суточной дозы до 12 г позволяет значительно увеличить частоту дефекации (примерно на 1 раз в неделю), улучшить консистенцию стула и повысить качество жизни пациентов, в первую очередь показатель удовлетворенности [58]. Согласно научно обоснованному заключению Группы экспертов по диетическим продуктам, питанию и аллергии (англ. Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens, NDA) Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (англ. European Food Safety Authority, EFSA), «инулин из цикория способствует поддержанию нормальной дефекации путем увеличения частоты стула» [59]. Учитывая уникальные физико-химические и питательные свойства инулина, Управление по контролю за продуктами и лекарственными препаратами США (англ. Food and Drug Administration, FDA) в 2018 г. одобрило инулин в качестве пищевого волокна для улучшения пищевой ценности продуктов [40].

В дополнение к гастроэнтерологическим эффектам, инулин способен уменьшать депрессию и тревожное поведение при экспериментальном запоре, что может быть объяснено его положительным влиянием на поддержание целостности кишечного барьера, участием в регуляции кишечной микробиоты и продукции микробных метаболитов [60]. В рандомизированном контролируемом исследовании PROMOTE с участием 36 пар близнецов в возрасте 60 лет и старше пребиотик на основе инулина и фруктоолигосахаридов значительно улучшал когнитивные функции, что, по мнению ведущих экспертов, может быть опосредовано микробной продукцией КЖК, нейротрансмиттеров и гормонов, а также высвобождением противовоспалительных медиаторов [61]. Кроме того, активно изучаются потенциальные антиоксидантные [62] и противоопухолевые эффекты инулина, в том числе в отношении КРР, риск которого, как уже отмечалось, повышен у пациентов с хроническими запорами [63]. Обсуждаются потенциальные иммуномодулирующие эффекты инулина, обусловленные как косвенными, так и прямыми механизмами. К последним, например, относится возможность лигирования рецепторов распознавания патогенов (англ. pathogen recognition receptors, PRR), экспрессируемых на клетках кишечного эпителия и являющихся важным компонентом иммунной системы кишечника, отвечающим в том числе за барьерную функцию [64]. Инулин также может регулировать дифференциацию и пролиферацию иммунных клеток (например, Treg), уменьшая воспаление в кишечнике. Инулин повышает экспрессию белков плотных контактов, индуцирует секрецию секреторного иммуноглобулина А и муцина-2

плазматическими и бокаловидными клетками, способствует секреции интерлейкина-22 $\gamma\delta$ -Т-клетками и врожденными лимфоидными клетками 3-го типа, поддерживая гомеостаз кишечного барьера [47].

Обладая высокой эффективностью в отношении увеличения частоты и улучшения консистенции стула, инулин тем не менее не всегда оказывает существенное влияние на состав кишечной микробиоты и численность микробных таксонов [65], за исключением, пожалуй, представителей рода бифидобактерий [43, 57]. Поскольку микробиота служит важной терапевтической мишенью при хроническом запоре, комбинация пищевых волокон, таких как инулин, с пробиотиками представляется перспективным микробиом-модулирующим подходом к купированию клинических симптомов и коррекции дисбиоза кишечника у таких пациентов. Можно предположить, что комбинированный продукт инулина и специализированного для коррекции запора пробиотика (синбиотик) будет обладать не только всеми преимуществами пищевого волокна – пребиотика и пробиотика, но и дополнительным синергическим эффектом, способствуя большей продукции КЖК, более мощному укреплению кишечного барьера, более быстрому восстановлению и стойкому поддержанию баланса кишечной микробиоты [66].

Принимая во внимание выраженное бифидогенное действие инулина, в синбиотическую комбинацию целесообразно включать пробиотические штаммы *Bifidobacterium*, продемонстрировавшие эффективность при хроническом запоре, например такие, как *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 (ATCC SD5674) (далее – *Bifidobacterium lactis* HN019) [67–69].

Пробиотики

Коррекция микробиоты эффективными пробиотическими штаммами необходима на всех этапах комплексного лечения хронического запора. Терапевтический эффект пробиотиков строго зависит от штамма бактерий [69, 70]. В систематическом обзоре и метаанализе, объединившем 11 рандомизированных контролируемых исследований с общим количеством участников 464, показано, что прием пробиотиков связан со снижением времени кишечного транзита по сравнению с контролем. Наиболее значимые терапевтические эффекты выявлены при применении штаммов *Bifidobacterium lactis* HN019 и *Bifidobacterium lactis* DN-173 010/CNCM I-2494 [71]. По результатам недавнего систематического обзора и метаанализа 30 рандомизированных контролируемых исследований, только штаммы *Bifidobacterium lactis* (но не другие пробиотики)

значимо увеличивали частоту стула при хронических запорах у взрослых [72].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании, целью которого было оценить эффективность и безопасность 28-дневного приема пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 у взрослых с функциональным запором, установлено, что ежедневный прием *Bifidobacterium lactis* HN019 значимо повышает частоту дефекации у пациентов с низкой частотой стула (≤ 3 дефекаций в неделю) до 4,7–5,0 раз в неделю [68]. В предыдущем исследовании отмечено значительное уменьшение времени кишечного транзита после 14 дней приема *Bifidobacterium lactis* HN019 (на 18,5 и 28,1 часа при приеме низкой (1,8 млрд КОЕ) и высокой (17,2 млрд КОЕ) дозы пробиотика соответственно) по сравнению с плацебо (увеличение времени кишечного транзита на 1,3 часа), а также снижение частоты функциональных симптомов со стороны ЖКТ у взрослых с запором [67]. Продемонстрировано, что даже самая низкая доза пробиотика *Bifidobacterium lactis* HN019 ($6,5 \times 10^7$ КОЕ в день) способствует благоприятным изменениям кишечной микробиоты, значимо увеличивая количество резидентных бифидобактерий и снижая численность энтеробактерий [73]. Результаты этих исследований дают все основания считать штамм *Bifidobacterium lactis* HN019 полностью отвечающим критериям целевого пробиотика [70].

Изучение механизмов действия штамма в экспериментальном исследовании на изолированной толстой кишке крыс показало, что *Bifidobacterium lactis* HN019 значимо увеличивал сократительную амплитуду распространяющихся (синхронизированных) сокращений (от проксимальных отделов толстой кишки до прямой кишки), что предполагает участие энтеральной нейронной схемы, отвечающей за пропульсивные нейрогенные паттерны толстой кишки [74]. Кроме того, выявлен дополнительный механизм действия, заключающийся в ингибировании нераспространяющихся (несинхронизированных) сокращений в проксимальной части толстой кишки, аналогичный эффекту прукалоприда. В совокупности эти эффекты *Bifidobacterium lactis* HN019 могут обеспечить высокую прокинетическую активность, увеличивая амплитуду синхронных сокращений, уменьшая соотношение несинхронных и синхронных сокращений (более чем в 3 раза) и способствуя купированию запора [74].

Другие исследования показали значимое сокращение транзита кишечного содержимого при применении *Bifidobacterium lactis* HN019, в том числе в сочетании с пребиотиками [75]. Предполагается также, что *Bifidobacterium lactis* HN019 сокращает



время кишечного транзита и увеличивает частоту дефекации при функциональном запоре за счет модуляции оси «микробиота – кишечник – мозг», используя сигнальный путь серотонина [76]. Штамм *Bifidobacterium lactis* HN019 стабилен в составе микробиоты кишечника взрослого человека и поддерживает важные метаболические функции, такие как ферментация непереваренных углеводов с образованием КЖК, липидный обмен и синтез витаминов [76]. *Bifidobacterium lactis* HN019 демонстрирует выраженные способности к адгезии, высокую толерантность к низким значениям pH и устойчивость к солям желчных кислот, что существенно повышает выживаемость пробиотических бактерий во время кишечного пассажа [77]. *Bifidobacterium lactis* HN019 может выживать и временно персистировать в ЖКТ как при краткосрочном (2–4 недели), так и при долгосрочном (> 6 месяцев) применении практически во всех возрастных группах, включая детей, взрослых и пожилых людей [76].

К дополнительным положительным свойствам *Bifidobacterium lactis* HN019 следует отнести его способность при приеме даже в невысоких дозах значительно уменьшать индекс массы тела, улучшать липидный профиль крови (уменьшение уровней общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности) и снижать уровни цитокинов фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина-6, связанных с хроническим воспалением и метаболическими нарушениями, в том числе с ожирением, у пациентов с метаболическим синдромом [78]. Те же метаболические эффекты наблюдаются на фоне приема инулина, характеризующегося аналогичным действием; с нашей точки зрения, это важное преимущество, поскольку при хроническом запоре значительно повышен риск развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний [12, 13]. Так, по данным итальянского исследования, частота метаболического синдрома у пациентов с хроническим запором была втрое выше, чем у женщин без запора (отношение шансов 3,1; 95% доверительный интервал 1,1–8,9; $p = 0,03$) [79]. Тесная связь между запорами и ожирением также показана в нескольких исследованиях [80, 81], в том числе в крупном Национальном исследовании здоровья и питания (англ. National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES, США), в ходе которого обнаружено, что увеличение риска запоров связано с повышенными значениями индекса массы тела, соотношения окружности талии к росту и индекса накопления липидов (англ. lipid accumulation product, LAP) [81].

Обращают на себя внимание потенциальные иммуностимулирующие эффекты штамма

Bifidobacterium lactis HN019, реализуемые путем увеличения активности NK-клеток, или натуральных киллеров, – цитотоксических лимфоцитов, участвующих в поддержании врожденного иммунитета, – и усиления фагоцитарной способности полиморфноядерных лейкоцитов, или гранулоцитов, что может быть актуальным при ведении пожилых пациентов с запором [82].

Штаммы *Bifidobacterium lactis* внесены в Перечень микробных пищевых культур с доказанной безопасностью [76]. EFSA включило *Bifidobacterium* spp., в том числе *Bifidobacterium animalis*, подвидом которой является *Bifidobacterium lactis*, в список квалифицированной презумпции безопасности [83]. В США штамм также признан безопасным (статус GRAS (англ. generally recognized as safe – общепризнано безопасным) FDA), а в Китае разрешен для использования в пищевых продуктах, предназначенных для питания детей грудного и младшего возраста [76].

Положительные результаты клинических исследований позволили включить штамм *Bifidobacterium lactis* HN019 в Международное руководство Европейского общества первичной гастроэнтерологической помощи (англ. European Society for Primary Gastroenterological Care, ESPCG) по применению пробиотиков для купирования симптомов со стороны нижних отделов ЖКТ в клинической практике с позиций доказательной медицины [84], глобальные рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации (англ. World Gastroenterology Organization, WGO) «Пробиотики и пребиотики» по показанию «функциональный запор» [69] и Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков (в том числе в составе синбиотика с инулином) [85].

Синбиотики

Концепция синбиотиков (комбинация пробиотика и пребиотика) представляет собой новую парадигму микробиом-модулирующей терапии и профилактики заболеваний человека [86], которая в полной мере может быть применена у пациентов с хроническим запором [66]. Авторы сетевого метаанализа исследований, посвященных изучению эффективности пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков в лечении хронических запоров у взрослых, подчеркивают значимое влияние синбиотиков на увеличение частоты дефекаций [87].

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что синбиотики, содержащие

пробиотические штаммы *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* и инулин, оказывают существенно большее влияние на рост бифидобактерий, чем только пробиотики [88, 89], и могут эффективнее улучшать состав кишечной микробиоты и бактериальных метаболитов. Во многом это определяется способностью бифидобактерий к деградации фруктанов инулинового типа и продукции ацетата, что, в свою очередь, позволяет бутират-продуктам, таким как *Faecalibacterium prausnitzii*, эффективно расщеплять инулин, используя ацетат в процессе кроссфидинга [90]. Кроме того, синбиотики, по-видимому, значительно превосходят пре- и пробиотики в способности уменьшать время кишечного транзита, увеличивать частоту дефекации, улучшать консистенцию стула, а также снижать выраженность клинических симптомов, связанных с запором, прежде всего за счет синергического действия инулина и пробиотика [66, 91].

В исследованиях также показано, что синбиотическое действие инулина и бактериальных штаммов не ограничивается воздействием на микробиоту кишечника, а может проявляться путем прямой синергической стимуляции Toll-подобных рецепторов, эпителиальных клеток кишечника и иммунных клеток, таких как дендритные [92].

Изучены и потенциальные механизмы действия и клинические эффекты пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 [68, 76] и инулина из цикория [37, 40, 51] делают синбиотик на основе их комбинации (биологически активная добавка ПробиоЛог Транзит, свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.00 3.R.002106.08.23 от 01.08.2023) уникальным средством для эффективного и безопасного применения в комплексной терапии хронических запоров. Синбиотик, содержащий штамм *Bifidobacterium lactis* HN019 и инулин, включен в практические рекомендации НСОИМ и РГА по применению пробиотиков, пребиотиков и синбиотиков [85] и полностью соответствует современным представлениям о синбиотиках, а также новому научному определению синбиотика, предложенному экспертной группой Международной научной ассоциации пробиотиков и пребиотиков (англ. International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics, ISAPP) [93]. Подтвержденная ранее возможность штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 ферментировать инулин [94] дает все основания рассматривать ПробиоЛог Транзит и как комбинированный синбиотик (когда пробиотик и пребиотик действуют независимо друг от друга), и как синергический в соответствии с определением

ISAPP (когда пребиотик используется не только комменсальными бактериями пациента, но и самим пробиотическим штаммом, что повышает его эффективность) [93]. Согласно рекомендациям по применению (у взрослых и детей старше 14 лет), содержимое саше-пакетика растворяют в 150–200 мл воды комнатной температуры или добавляют в пищу для приема 1 раз в день во время еды. Продолжительность приема – 14–30 дней. При необходимости курс синбиотической поддержки можно повторить. С нашей точки зрения, при необходимости усиления эффекта, например у пациентов с труднокупируемыми запорами, дозу синбиотика можно безопасно увеличить до 2 саше-пакетиков в день, ориентируясь на заключение экспертов EFSA об эффективности инулина из цикория в дозе 12 г в день [59], а также на клинические исследования штамма *Bifidobacterium lactis* HN019, в которых безопасно использовались суточные дозы 10 млрд КОЕ [68] и даже 17,2 млрд КОЕ [67].

Заключение

Хронический запор влияет на физическое, эмоциональное и социальное благополучие человека. И хотя это расстройство часто воспринимается как доброкачественное и поддающееся лечению, оно может существенно осложнять повседневную деятельность и общее качество жизни. Женский пол, возраст, психосоциальные и поведенческие особенности, стресс, генетические факторы, дисбиотические изменения микробиоты, нарушения иммунной системы, дисфункция кишечной моторики, низкая физическая активность считаются наиболее распространенными факторами риска хронического запора. Микробиота кишечника, по-видимому, играет важную роль в патофизиологии хронического запора, что подтверждается все большим числом доказательств связи между измененной микробиотой и хроническим запором.

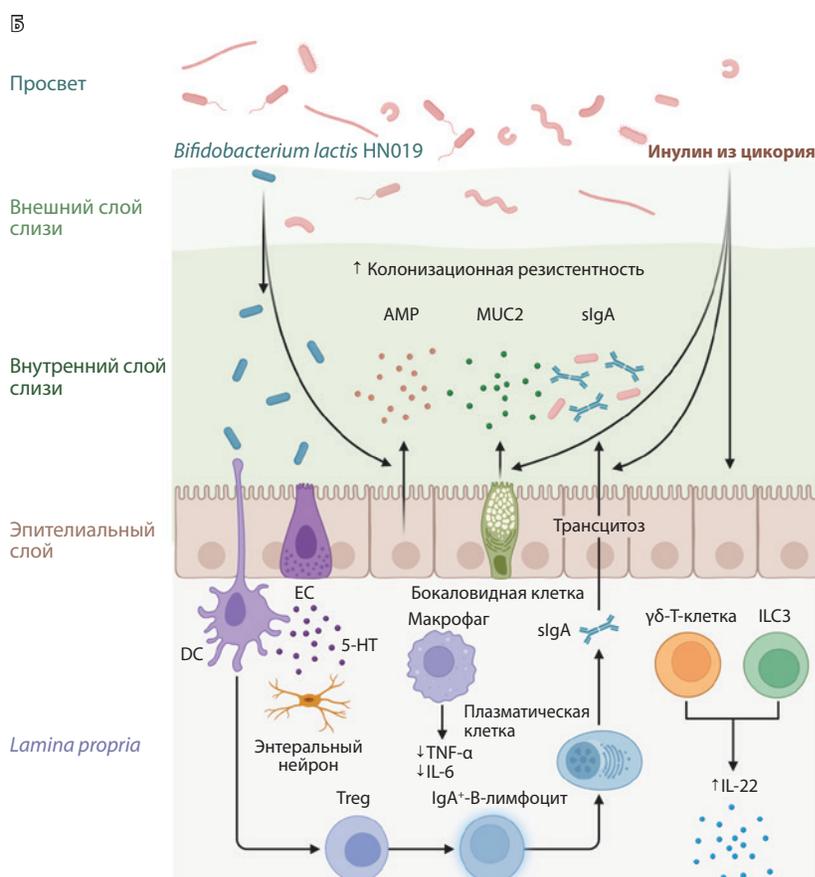
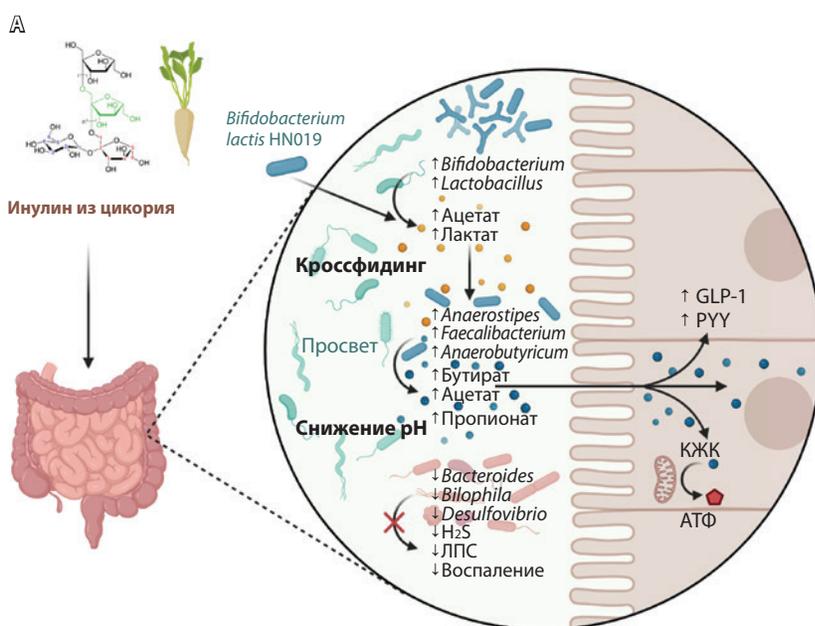
Многие вопросы, касающиеся терапии запоров, до сих пор не решены. Слабительные препараты, диета и изменение образа жизни не всегда обеспечивают адекватное облегчение состояния пациентов с хроническим запором. В последние годы активное изучение кишечной микробиоты позволило установить роль дисбиоза кишечника в этиопатогенезе хронических запоров, а восстановление гомеостаза кишечной микробиоты признано многообещающей стратегией лечения. Комплексное лечение хронического запора не должно ограничиваться только рекомендациями по модификации диеты и образа жизни и фармакотерапией, но, с учетом изменений микробиологии кишечника, обязательно должно включать пребиотические, пробиотические



Возможные механизмы действия и полезные эффекты синбиотика на основе пробиотического штамма *Bifidobacterium lactis* HN019 и инулина из цикория.

А – ферментация инулина из цикория микробиотой кишечника с продукцией КЖК. Ферментация инулина в толстой кишке как индигенными бифидобактериями, так и пробиотическим штаммом *Bifidobacterium lactis* HN019 сопровождается прежде всего снижением внутрипросветного pH, продукцией ацетата и лактата и увеличением численности бифидобактерий (бифидогенный эффект), лактобацилл и бутират-продуцирующих бактерий (*Anaerostipes*, *Faecalibacterium*, *Anaerobutyricum*). Ацетат и лактат используются последними для продукции бутирата в процессе кроссфидинга. Некоторые комменсальные бактерии также продуцируют пропионат при ферментации инулина. Бутират, ацетат и пропионат – основные КЖК, обладающие противовоспалительными, иммуномодулирующими и метаболическими эффектами, регулируют энергетический гомеостаз в колоноцитах (бутират) и способствуют секреции кишечных пептидных гормонов GLP-1 и PYY, улучшая метаболизм глюкозы и снижая резистентность к инсулину. Инулин также уменьшает численность потенциальных патобионтов (*Bacteroides*, *Bilophila*, *Desulfovibrio*), связанных с провоспалительным иммунным ответом и метаболической эндотоксемией, способствуя уменьшению продукции H₂S и снижению уровня ЛПС. *Bifidobacterium lactis* HN019 продуцирует лактат и ацетат, участвуя в кроссфидинге; стимулирует перистальтику кишечника, способствуя биосинтезу серотонина энтерохромаффинными клетками и метаболизму желчных кислот комменсальными бактериями.

Б – иммуномодулирующие эффекты инулина и *Bifidobacterium lactis* HN019. Инулин регулирует дифференциацию и пролиферацию иммунных клеток (в том числе Treg), уменьшая воспаление в кишечнике; повышает экспрессию белков плотных контактов, индуцирует секрецию sIgA и MUC2 плазматическими и бокаловидными клетками и способствует секреции IL-22 $\gamma\delta$ -Т-клетками и ILC3, поддерживая гомеостаз кишечного барьера. *Bifidobacterium lactis* HN019 подавляет колонизацию патогенных бактерий, в том числе путем усиления секреции антимикробных пептидов; повышает экспрессию белков плотных контактов и стимулирует секрецию sIgA, укрепляя кишечный барьер; снижает выработку макрофагами цитокинов TNF- α и IL-6, связанных с хроническим воспалением и метаболическими нарушениями; повышает активность NK-клеток, участвующих в поддержании врожденного иммунитета, и усиливает фагоцитарную способность полиморфноядерных лейкоцитов. AMP (antimicrobial peptides) – антимикробные пептиды; DC (dendritic cell) – дендритная клетка; EC (enterochromaffin cell) – энтерохромаффинная клетка; GLP-1 (glucagon-like peptide 1) – глюкагоноподобный пептид 1; H₂S – сероводород; IL-6 (interleukin 6) – интерлейкин-6; IL-22 (interleukin 22) – интерлейкин-22; ILC3 (innate lymphoid cell 3) – врожденная лимфоидная клетка 3-го типа; MUC2 (mucin 2) – муцин-2; PYY (peptide YY) – пептид YY; sIgA (secretory immunoglobulin A) – секреторный иммуноглобулин A; TNF- α (tumor necrosis factor α) – фактор некроза опухоли альфа; Treg (regulatory T cell) – регуляторный T-лимфоцит; АТФ – аденозинтрифосфат; КЖК – короткоцепочечные жирные кислоты; ЛПС – липополисахарид; 5-НТ – серотонин (5-гидрокситриптамин). Создано с помощью BioRender.com





и синбиотические препараты, гармонизирующие микробиом кишечника и таргетно влияющие на скорость кишечного транзита и консистенцию каловых масс.

Данные исследований и действующие клинические рекомендации подчеркивают важность синбиотической коррекции дисбиотически измененной микробиоты у всех пациентов, страдающих запорами, как с целью увеличения частоты дефекации и улучшения консистенции каловых масс, так и с целью профилактики ассоциированных

с запором хронических заболеваний, связанных со старением. Синбиотики, такие как комбинация *Bifidobacterium lactis* HN019 и инулина, проявляющие свойства и комплементарного, и синергического синбиотика (рисунок), обладают, на наш взгляд, наибольшим микробиом-модулирующим и функциональным потенциалом, позволяющим значительно улучшить клинические результаты у пациентов с хроническим запором по сравнению с пробиотиками или пребиотиками, применяемыми по отдельности. ☺

Дополнительная информация

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов

Все авторы внесли равный вклад в написание статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Barbara G, Barbaro MR, Marasco G, Cremon C. Chronic constipation: from pathophysiology to management. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2023;69(2):277–290. doi: 10.23736/S2724-5985.22.03335-6.
- Evans-Barns HME, King SK, Southwell BR, Hutson JM. Constipation. In: Puri P, Höllwarth ME, eds. *Pediatric surgery*. Cham: Springer; 2023. doi: 10.1007/978-3-030-81488-5_68.
- Авалуева ЕБ, Ситкин СИ, Бакулин ИГ, Оганезова ИА, Карпенко АК, Пушкина АВ, Серкова МЮ, Сажина ИВ, Расмагина ИА, Лапинский ИВ. Хронический запор: диагностика, лечение и профилактика. М.: Прима Принт, 2023. 104 с. Avalueva EB, Sitkin SI, Bakulin IG, Oganезова IA, Karpenko AK, Pushkina AV, Serkova MYu, Sazhina IV, Rasmagina IA, Lapinsky IV. [Chronic constipation: diagnosis, treatment and prevention]. Moscow: Prima Print, 2023. 104 p. Russian.
- Whorton J. Civilisation and the colon: constipation as the “disease of diseases”. *BMJ*. 2000;321(7276):1586–1589. doi: 10.1136/bmj.321.7276.1586.
- Schmulson MJ, Drossman DA. What is new in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017;23(2):151–163. doi: 10.5056/jnm16214.
- Scott SM, Simrén M, Farmer AD, Dinning PG, Carrington EV, Benninga MA, Burgell RE, Dimidi E, Fikree A, Ford AC, Fox M, Hoad CL, Knowles CH, Krogh K, Nugent K, Remes-Troche JM, Whelan K, Corsetti M. Chronic constipation in adults: Contemporary perspectives and clinical challenges. 1: Epidemiology, diagnosis, clinical associations, pathophysiology and investigation. *Neurogastroenterol Motil*. 2021;33(6):e14050. doi: 10.1111/nmo.14050.
- Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: Systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1582–1591; quiz 1581, 1592. doi: 10.1038/ajg.2011.164.
- Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simrén M, Tack J, Whitehead WE, Dumitrascu DL, Fang X, Fukudo S, Kellow J, Okeke E, Quigley EMM, Schmulson M, Whorwell P, Archampong T, Adibi P, Andresen V, Benninga MA, Bonaz B, Bor S, Fernandez LB, Choi SC, Corazzari ES, Francisconi C, Hani A, Lazebnik L, Lee YY, Mulak A, Rahman MM, Santos J, Setshedi M, Syam AF, Vanner S, Wong RK, Lopez-Colombo A, Costa V, Dickman R, Kanazawa M, Keshteli AH, Khatun R, Maleki I, Poitras P, Pratap N, Stefanyuk O, Thomson S, Zeevenhooven J, Palsson OS. 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.
- Лазебник ЛБ, Прилепская СИ, Барышников ЕН, Парфенов АИ, Косачева ТН. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы (по данным популяционного исследования «МУЗА»). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011;(3):68–73. Lazebnik LB, Prilepskaia SI, Baryshnikov EN, Parfenov AI, Kosacheva TN. [Prevalence and risk factors of constipation in the adult population of Moscow (according to population-based study MUSA)]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2011;(3):68–73. Russian.
- Турчина МС, Оболенская ТИ, Морозов ЮМ. Особенности терапии хронических запоров у пожилых больных в амбулаторных условиях. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2016;(3–4):28–31. Turchina MS, Obolenskaya TI, Morozov YuM. [Features of therapy of chronic constipation in elderly patients in outpatient settings]. *Gastroenterology of St. Petersburg*. 2016;(3–4):28–31. Russian.
- Salmoirago-Blotcher E, Crawford S, Jackson E, Ockene J, Ockene I. Constipation and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *Am J Med*. 2011;124(8):714–723. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.03.026.
- Иванюк ЕС, Селиверстов ПВ, Саликова СП, Куценко ВП. Роль хронического запора в развитии сердечно-сосудистой патологии. *Медицинский алфавит*. 2023;(28):7–12. doi: 10.33667/2078-5631-2023-28-7-12. Ivanyuk ES, Seliverstov PV, Salikova SP, Kutsenko VP. [Role of chronic constipation in development of cardiovascular pathology]. *Medical alphabet*. 2023;(28):7–12. Russian. doi: 10.33667/2078-5631-2023-28-7-12.
- Watanabe T, Nakaya N, Kurashima K, Kuriyama S, Tsubono Y, Tsuji I. Constipation, laxative use and risk of colorectal cancer: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer*. 2004;40(14):2109–2115. doi: 10.1016/j.ejca.2004.06.014.
- Шемеровский КА. Запор – фактор риска колоректального рака. *Клиническая медицина*. 2005;83(12):60–64. Shemerovskiy KA. [Constipation – a risk factor for colorectal cancer]. *Clinical Medicine*. 2005;83(12):60–64. Russian.
- Sundbøll J, Szépligeti SK, Adalborg K, Szentkúti P, Gregersen H, Sørensen HT. Constipation and risk of cardiovascular diseases: A Danish



- population-based matched cohort study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037080. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037080.
16. Zheng C, Yang Z, Kong L, Gao Z, Lu T, Zhang H. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Elderly-Constipation Impact Scale: a translation and validation study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1345. doi: 10.1186/s12889-023-16231-4.
 17. Лазебник ЛБ, Туркина СВ, Голованова ЕВ, Ардатская МД, Остроумова ОД, Комиссаренко ИА, Корочанская НВ, Козлова ИВ, Успенский ЮП, Фоминых ЮА, Левченко СВ, Лоранская ИД, Ткаченко ЕИ, Ситкин СИ, Бакулин ИГ, Бакулина НВ, Шемеровский КА. Запоры у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;(3):10–33. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33. Lazebnik LB, Turkina SV, Golovanova EV, Ardatskaya MD, Ostroumova OD, Komissarenko IA, Korochanskaya NV, Kozlova IV, Uspensky YP, Fominykh YA, Levchenko SV, Loranskaya ID, Tkachenko EI, Sitkin SI, Bakulin IG, Bakulina NV, Shemerovskiy KA. [Constipation in adults]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;(3):10–33. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-10-33.
 18. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(9):920–924. doi: 10.3109/00365529709011203.
 19. Ивашкин ВТ, Шельгин ЮА, Маев ИВ, Шептулин АА, Аleshин ДВ, Ачкасов СИ, Баранская ЕК, Куликова НД, Лапина ТЛ, Москалев АИ, Осипенко МФ, Полуэктова ЕА, Симаненков ВИ, Трухманов АС, Фоменко ОЮ, Шифрин ОС. Диагностика и лечение запора у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020;30(6):69–85. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85. Ivashkin VT, Shelygin YuA, Maev IV, Sheptulin AA, Aleshin DV, Achkasov SI, Baranskaya EK, Kulikova ND, Lapina TL, Moskalev AI, Osipenko MF, Poluektova EA, Simanenkov VI, Trukhmanov AS, Fomenko OYu, Shifrin OS. [Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and Association of Coloproctologists of Russia on diagnosis and treatment of constipation in adults]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(6):69–85. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-6-69-85.
 20. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV – functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
 21. Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, Thomson OO, Fernandez LB, Garisch J, Thomson A, Goh KL, Tandon R, Fedail S, Wong BC, Khan AG, Krabshuis JH, LeMair A; World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation – a global perspective. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(6):483–487. doi: 10.1097/MCG.0b013e31820fb914.
 22. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, Simrén M, Lembo A, Young-Fadok TM, Chang L. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17095. doi: 10.1038/nrdp.2017.95.
 23. Шевченко ТИ, Швороб ДС, Абрамян АА, Греков ИС. Патогенетические механизмы нарушения перистальтики при хроническом запоре. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова*. 2024;32(1):111–120. doi: 10.17816/PAVLOVJ321316. Shevchenko TI, Shvorob DS, Abramyan AA, Grekov IS. [Pathogenetic mechanisms of peristalsis disorders in chronic constipation]. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2024;32(1):111–120. Russian. doi: 10.17816/PAVLOVJ321316.
 24. Mearin F, Lacy BE, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, Spiller R. Bowel disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.031.
 25. Ситкин СИ. Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2014;(3):43–52. Sitkin SI. [Inflammation, microbiota, visceral hypersensitivity – the new and “old” therapeutic targets in irritable bowel syndrome]. *Clinical Perspectives of Gastroenterology, Hepatology*. 2014;(3):43–52. Russian.
 26. Van Oudenhove L, Crowell MD, Drossman DA, Halpert AD, Keefer L, Lackner JM, Murphy TB, Naliboff BD, Levy RL. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00218-3. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.027.
 27. Пушкина АВ, Авалуева ЕБ, Бакулин ИГ, Топанова АА, Кликунова КА, Лапинский ИВ, Ситкин СИ. Факторы риска различных клинических вариантов синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;(5):39–48. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-39-48. Pushkina AV, Avalueva EB, Bakulin IG, Topanova AA, Kliunova KA, Lapinskiy IV, Sitkin SI. [Risk factors for various clinical variants of irritable bowel syndrome]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;(5):39–48. Russian. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-39-48.
 28. Pan R, Wang L, Xu X, Chen Y, Wang H, Wang G, Zhao J, Chen W. Crosstalk between the gut microbiome and colonic motility in chronic constipation: Potential mechanisms and microbiota modulation. *Nutrients*. 2022;14(18):3704. doi: 10.3390/nu14183704.
 29. Wang J, Wang L, Yu Q, Tang N, Mei C, Zhang H, Wang G, Lu J, Chen W. Characteristics of the gut microbiome and serum metabolome in patients with functional constipation. *Nutrients*. 2023;15(7):1779. doi: 10.3390/nu15071779.
 30. Ситкин СИ, Ткаченко ЕИ, Вахитов ТЯ. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015;(12):6–29. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TYa. [Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers]. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;(12):6–29. Russian.
 31. Yu T, Ding Y, Qian D, Lin L, Tang Y. Characteristics of fecal microbiota in different constipation subtypes and association with colon physiology, lifestyle factors, and psychological status. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023;16:17562848231154101. doi: 10.1177/17562848231154101.
 32. Attaluri A, Jackson M, Velestin J, Rao SS. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(6):1407–1411. doi: 10.1038/ajg.2009.655.
 33. Johnson-Martínez JP, Diener C, Levine AE, Wilmski T, Suskind DL, Ralevski A, Hadlock J, Magis AT, Hood L, Rappaport N, Gibbons SM. Aberrant bowel movement frequencies coincide with increased microbe-derived blood metabolites associated with reduced organ function. *Cell Rep Med*. 2024;5(7):101646. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101646.
 34. Бакулин ИГ, Авалуева ЕБ, Орешко ЛС, Ситкин СИ, Шевяков МА, Серкова МЮ, Семенова ЕА. Диетотерапия при синдроме раздраженного кишечника. *Терапевтический архив*. 2020;92(8):118–127. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000759. Bakulin IG, Avalueva EB, Oreshko LS, Sitkin SI, Shevyakov MA, Serkova MU, Semenova EA. [Diet therapy for irritable bowel syndrome]. *Therapeutic Archive*. 20. 2020;92(8):118–127. Russian. doi: 10.26442/00403660.2020.08.000759.
 35. Utz S, Bittel M, Langhorst J. [Phytotherapeutic recommendations in medical guidelines for the treatment of gastroenterological diseases – a systematic review]. *Z Gastroenterol*. 2024;62(7):1060–1073. German. doi: 10.1055/a-2279-5045.
 36. Jalanka J, Major G, Murray K, Singh G, Nowak A, Kurtz C, Silos-Santiago I, Johnston JM, de Vos WM, Spiller R. The Effect of psyllium husk on intestinal microbiota in constipated patients and healthy controls. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):433. doi: 10.3390/ijms20020433.
 37. Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, Wang J, Sailer M, Theis S, Verbeke K, Raes J. Prebiotic inulin-type fructans induce specific changes in the human gut microbiota. *Gut*. 2017;66(11):1968–1974. doi: 10.1136/gutjnl-2016-313271.
 38. Qin YQ, Wang LY, Yang XY, Xu YJ, Fan G, Fan YG, Ren JN, An Q, Li X. Inulin: properties and health benefits. *Food Funct*. 2023;14(7):2948–2968. doi: 10.1039/d2fo01096h.
 39. Rosa CD, Altomare A, Terrigno V, Carbone F, Tack J, Cicala M, Guarino MPL. Constipation-predominant irritable bowel syndrome (IBS-C): Effects of different nutritional patterns on intestinal dysbi-



- osis and symptoms. *Nutrients*. 2023;15(7):1647. doi: 10.3390/nu15071647.
40. Bărboi OB, Ciortescu I, Chirilă I, Anton C, Drug V. Effect of inulin in the treatment of irritable bowel syndrome with constipation (Review). *Exp Ther Med*. 2020;20(6):185. doi: 10.3892/etm.2020.9315.
41. Isakov VA, Pilipenko VI, Shakhovskaya A, Tutelyan V. Efficacy of inulin enriched yogurt on bowel habits in patients with irritable bowel syndrome with constipation: A pilot study. *FASEB J*. 2013;27:1b426. doi: 10.1096/fasebj.27.1_supplement.lb426.
42. Le Bastard Q, Chapelet G, Javaudin F, Lepelletier D, Batard E, Montassier E. The Effects of inulin on gut microbial composition: A systematic review of evidence from human studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(3):403–413. doi: 10.1007/s10096-019-03721-w.
43. Kleessen B, Schwarz S, Boehm A, Fuhrmann H, Richter A, Henle T, Krueger M. Jerusalem artichoke and chicory inulin in bakery products affect faecal microbiota of healthy volunteers. *Br J Nutr*. 2007;98(3):540–549. doi: 10.1017/S0007114507730751.
44. Ramirez-Farias C, Slezak K, Fuller Z, Duncan A, Holtrop G, Louis P. Effect of inulin on the human gut microbiota: stimulation of *Bifidobacterium adolescentis* and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Br J Nutr*. 2009;101(4):541–550. doi: 10.1017/S0007114508019880.
45. Van-Wehle T, Vital M. Investigating the response of the butyrate production potential to major fibers in dietary intervention studies. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10(1):63. doi: 10.1038/s41522-024-00533-5.
46. Valcheva R, Koleva P, Martínez I, Walter J, Gänzle MG, Dieleman LA. Inulin-type fructans improve active ulcerative colitis associated with microbiota changes and increased short-chain fatty acids levels. *Gut Microbes*. 2019;10(3):334–357. doi: 10.1080/19490976.2018.1526583.
47. Sheng W, Ji G, Zhang L. Immunomodulatory effects of inulin and its intestinal metabolites. *Front Immunol*. 2023;14:1224092. doi: 10.3389/fimmu.2023.1224092.
48. Facchin S, Bertin L, Bonazzi E, Lorenzon G, De Barba C, Barberio B, Zingone F, Maniero D, Scarpa M, Ruffolo C, Angriman I, Savarino EV. Short-chain fatty acids and human health: From metabolic pathways to current therapeutic implications. *Life (Basel)*. 2024;14(5):559. doi: 10.3390/life14050559.
49. Serrano-Gómez G, Mayorga L, Oyarzun I, Roca J, Borrueal N, Casellas F, Varela E, Pozuelo M, Machiels K, Guarner F, Vermeire S, Manichanh C. Dysbiosis and relapse-related microbiome in inflammatory bowel disease: A shotgun metagenomic approach. *Comput Struct Biotechnol J*. 2021;19:6481–6489. doi: 10.1016/j.csbj.2021.11.037.
50. Yang X, Zhang M, Liu Y, Wei F, Li X, Feng Y, Jin X, Liu D, Guo Y, Hu Y. Inulin-enriched *Megamonas funiformis* ameliorates metabolic dysfunction-associated fatty liver disease by producing propionic acid. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2023;9(1):84. doi: 10.1038/s41522-023-00451-y. Erratum in: *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10(1):9. doi: 10.1038/s41522-024-00480-1.
51. Liu C, Guo Y, Qian H, Cheng Y. Combination of microbiome and metabolome to analyze the cross-synergism mechanism of inulin and gut microbiota in vitro and vivo. *Food Bioscience*. 2022;49:101915. doi: 10.1016/j.fbio.2022.101915.
52. Van der Beek CM, Canfora EE, Kip AM, Gorissen SHM, Olde Damink SWM, van Eijk HM, Holst JJ, Blaak EE, Dejong CHC, Lenaerts K. The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men. *Metabolism*. 2018;87:25–35. doi: 10.1016/j.metabol.2018.06.009.
53. Heap S, Ingram J, Law M, Tucker AJ, Wright AJ. Eight-day consumption of inulin added to a yogurt breakfast lowers postprandial appetite ratings but not energy intakes in young healthy females: a randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2016;115(2):262–270. doi: 10.1017/S0007114515004432.
54. Hume MP, Nicolucci AC, Reimer RA. Prebiotic supplementation improves appetite control in children with overweight and obesity: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(4):790–799. doi: 10.3945/ajcn.116.140947.
55. Talukdar JR, Cooper M, Lyutvyn L, Zeraatkar D, Ali R, Berbrier R, Janes S, Ha V, Darling PB, Xue M, Chu A, Chowdhury F, Harnack HE, Huang L, Malik M, Powless J, Lavergne JV, Zhang X, Ehrlich S, Jenkins DJ, Sievenpiper JL, Banfield L, Mbuagbaw L, de Souza RJ. The effects of inulin-type fructans on cardiovascular disease risk factors: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2024;119(2):496–510. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.10.030.
56. Dehghan P, Gargari BP, Jafar-Abadi MA, Aliasgharzadeh A. Inulin controls inflammation and metabolic endotoxemia in women with type 2 diabetes mellitus: A randomized-controlled clinical trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2014;65(1):117–123. doi: 10.3109/09637486.2013.836738.
57. Kolida S, Meyer D, Gibson GR. A double-blind placebo-controlled study to establish the bifidogenic dose of inulin in healthy humans. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61(10):1189–1195. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602636.
58. Micka A, Siepelmeyer A, Holz A, Theis S, Schön C. Effect of consumption of chicory inulin on bowel function in healthy subjects with constipation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Int J Food Sci Nutr*. 2017;68(1):82–89. doi: 10.1080/09637486.2016.1212819.
59. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to “native chicory inulin” and maintenance of normal defecation by increasing stool frequency pursuant to Article 13.5 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal*. 2015;13(1):3951. doi: 10.2903/j.efsa.2015.3951.
60. Zou H, Gao H, Liu Y, Zhang Z, Zhao J, Wang W, Ren B, Tan X. Dietary inulin alleviated constipation induced depression and anxiety-like behaviors: Involvement of gut microbiota and microbial metabolite short-chain fatty acid. *Int J Biol Macromol*. 2024;259(Pt 2):129420. doi: 10.1016/j.jbiomac.2024.129420.
61. Ni Lochlainn M, Bowyer RCE, Moll JM, García MP, Wadge S, Baleanu AF, Nessa A, Sheedy A, Akdag G, Hart D, Raffaele G, Seed PT, Murphy C, Harridge SDR, Welch AA, Greig C, Whelan K, Steves CJ. Effect of gut microbiome modulation on muscle function and cognition: the PROMOTE randomised controlled trial. *Nat Commun*. 2024;15(1):1859. doi: 10.1038/s41467-024-46116-y.
62. Shang HM, Zhou HZ, Yang JY, Li R, Song H, Wu HX. In vitro and in vivo antioxidant activities of inulin. *PLoS One*. 2018;13(2):e0192273. doi: 10.1371/journal.pone.0192273.
63. Ghali ENHK, Pranav, Chauhan SC, Yallapu MM. Inulin-based formulations as an emerging therapeutic strategy for cancer: A comprehensive review. *Int J Biol Macromol*. 2024;259(Pt 1):129216. doi: 10.1016/j.jbiomac.2024.129216.
64. Vogt L, Meyer D, Pullens G, Faas M, Smelt M, Venema K, Ramasamy U, Schols HA, De Vos P. Immunological properties of inulin-type fructans. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015;55(3):414–436. doi: 10.1080/10408398.2012.656772.
65. Watson AW, Houghton D, Avery PJ, Stewart C, Vaughan EE, Meyer PD, de Bos Kuil MJJ, Weijts PJM, Brandt K. Changes in stool frequency following chicory inulin consumption, and effects on stool consistency, quality of life and composition of gut microbiota. *Food Hydrocoll*. 2019;96:688–698. doi: 10.1016/j.foodhyd.2019.06.006.
66. Araújo MM, Botelho PB. Probiotics, prebiotics, and synbiotics in chronic constipation: Outstanding aspects to be considered for the current evidence. *Front Nutr*. 2022;9:935830. doi: 10.3389/frnut.2022.935830.
67. Waller PA, Gopal PK, Leyer GJ, Ouwehand AC, Reifer C, Stewart ME, Miller LE. Dose-response effect of *Bifidobacterium lactis* HN019 on whole gut transit time and functional gastrointestinal symptoms in adults. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46(9):1057–1064. doi: 10.3109/00365521.2011.584895.
68. Ibarra A, Latreille-Barbier M, Donazzolo Y, Pelletier X, Ouwehand AC. Effects of 28-day *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 supplementation on colonic transit time and gastrointestinal symptoms in adults with functional constipation: A double-blind, randomized, placebo-controlled, and dose-ranging trial. *Gut Microbes*. 2018;9(3):236–251. doi: 10.1080/19490976.2017.1412908.
69. Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, Cohen H, Eliakim R, Herrera-deGuise C, Karakan T, Merenstein D, Piscocoy A, Ramakrishna B, Salminen S, Melberg J. World Gastroenterology Organisation global guidelines: Probiotics and prebiotics. *J Clin Gastroenterol*. 2024;58(6):533–553. doi: 10.1097/MCG.0000000000002002.
70. Хавкин АИ, Ситкин СИ. Влияние таргетных пробиотиков на ось «микробиота – кишеч-



- ник – иммунная система». Вопросы практической педиатрии. 2023;18(6):107–118. doi: 10.20953/1817-7646-2023-6-107-118.
- Khavkin AI, Sitkin SI. [The effect of targeted probiotics on the microbiota–gut–immune system axis]. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2023;18(6):107–118. Russian. doi: 10.20953/1817-7646-2023-6-107-118.
71. Miller LE, Ouwehand AC. Probiotic supplementation decreases intestinal transit time: meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Gastroenterol*. 2013;19(29):4718–25. doi: 10.3748/wjg.v19.i29.4718.
72. Van der Schoot A, Helander C, Whelan K, Dimidi E. Probiotics and synbiotics in chronic constipation in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2022;41(12):2759–2777. doi: 10.1016/j.clnu.2022.10.015.
73. Ahmed M, Prasad J, Gill H, Stevenson L, Gopal P. Impact of consumption of different levels of *Bifidobacterium lactis* HN019 on the intestinal microflora of elderly human subjects. *J Nutr Health Aging*. 2007;11(1):26–31.
74. Dalziel JE, Anderson RC, Peters JS, Lynch AT, Spencer NJ, Dekker J, Roy NC. Promotility action of the probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019 extract compared with prucalopride in isolated rat large intestine. *Front Neurosci*. 2017;11:20. doi: 10.3389/fnins.2017.00020.
75. Magro DO, de Oliveira LM, Bernasconi I, Ruela Mde S, Credidio L, Barcelos IK, Leal RF, Ayризono Mde L, Fagundes JJ, Teixeira Lde B, Ouwehand AC, Coy CS. Effect of yogurt containing polydextrose, *Lactobacillus acidophilus* NCFM and *Bifidobacterium lactis* HN019: A randomized, double-blind, controlled study in chronic constipation. *Nutr J*. 2014;13:75. doi: 10.1186/1475-2891-13-75.
76. Cheng J, Laitila A, Ouwehand AC. *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* HN019 effects on gut health: A review. *Front Nutr*. 2021;8:790561. doi: 10.3389/fnut.2021.790561.
77. Prasad J, Gill H, Smart J, Gopal PK. Selection and characterisation of *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* strains for use as probiotics. *Int Dairy J*. 1998;8(12):993–1002. doi: 10.1016/S0958-6946(99)00024-2.
78. Bernini LJ, Simão AN, Alferi DF, Lozovoy MA, Mari NL, de Souza CH, Dichi I, Costa GN. Beneficial effects of *Bifidobacterium lactis* on lipid profile and cytokines in patients with metabolic syndrome: A randomized trial. Effects of probiotics on metabolic syndrome. *Nutrition*. 2016;32(6):716–719. doi: 10.1016/j.nut.2015.11.001.
79. Sarnelli G, D'Aniello R, Pesce M, Zito FP, D'Alessandro A, Della Coletta M, Cuomo R. Chronic constipation is a risk factor for metabolic syndrome. *Dig Liver Dis*. 2013;45(Suppl 2):S131. doi: 10.1016/S1590-8658(13)60366-7.
80. Silveira EA, Santos ASEAC, Ribeiro JN, Noll M, Dos Santos Rodrigues AP, de Oliveira C. Prevalence of constipation in adults with obesity class II and III and associated factors. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):217. doi: 10.1186/s12876-021-01806-5.
81. Xiang N, Xu L, Qian H, Zhang D. Multiple obesity indices suggest a close relationship between obesity and constipation: evidence from NHANES. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1273. doi: 10.1186/s12889-024-18647-y.
82. Mazziotta C, Tognon M, Martini F, Torreggiani E, Rotondo JC. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health. *Cells*. 2023;12(1):184. doi: 10.3390/cells12010184.
83. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Koutsoumanis K, Allende A, Alvarez-Ordóñez A, Bolton D, Bover-Cid S, Chemaly M, De Cesare A, Hilbert F, Lindqvist R, Nauta M, Nonno R, Peixe L, Ru G, Simmons M, Skandamis P, Suffredini E, Cocconcelli PS, Fernández Escámez PS, Maradona MP, Querol A, Sijtsma L, Suarez JE, Sundh I, Botteon A, Fulvio B, Correia S, Herman L. Update of the list of qualified presumption of safety (QPS) recommended microbiological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA until March 2024. *EFSA J*. 2024;22(7):e8882. doi: 10.2903/j.efsa.2024.8882.
84. Hungin AP, Mulligan C, Pot B, Whorwell P, Agréus L, Fracasso P, Lionis C, Mendive J, Philippart de Foy JM, Rubin G, Winchester C, de Wit N; European Society for Primary Care Gastroenterology. Systematic review: probiotics in the management of lower gastrointestinal symptoms in clinical practice – an evidence-based international guide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38(8):864–886. doi: 10.1111/apt.12460.
85. Ивашкин ВТ, Маев ИВ, Абдулганиева ДИ, Алексеенко СА, Горелов АВ, Захарова ИН, Зольникова ОЮ, Ивашкина НЮ, Корочанская НВ, Маммаев СН, Полуэктова ЕА, Трухманов АС, Усенко ДВ, Успенский ЮП, Цуканов ВВ, Шифрин ОС, Бережная ИВ, Ивашкин КВ, Лапина ТЛ, Масленников РВ, Николаева СВ, Сугян НГ, Улянин АИ. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021;31(2):65–91. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91.
- Ivashkin VT, Maev IV, Abdulganieva DI, Alekseenko SA, Gorelov AV, Zakharova IN, Zolnikova OYu, Ivashkina NYu, Korochanskaya NV, Mammaev SN, Poluektova EA, Trukhmanov AS, Usenko DV, Uspensky YuP, Tsukanov VV, Shifrin OS, Berezhnaya IV, Ivashkin KV, Lapina TL, Maslennikov RV, Nikolaeva SV, Sugyan NG, Ulyanin AI. [Practical Recommendations of Scientific Society for the Study of Human Microbiome and the Russian Gastroenterological Association on Use of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics and Functional Foods in Treatment and Prevention of Gastroenterological Diseases in Children and Adults]. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(2):65–91. Russian. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-2-65-91.
86. Lee S, Choi SP, Choi HJ, Jeong H, Park YS. A comprehensive review of synbiotics: an emerging paradigm in health promotion and disease management. *World J Microbiol Biotechnol*. 2024;40(9):280. doi: 10.1007/s11274-024-04085-w.
87. Deng X, Liang C, Zhou L, Shang X, Hui X, Hou L, Wang Y, Liu W, Liang S, Yao L, Yang K, Li X. Network meta-analysis of probiotics, prebiotics, and synbiotics for the treatment of chronic constipation in adults. *Eur J Nutr*. 2024;63(6):1999–2010. doi: 10.1007/s00394-024-03410-1
88. Wibowo N, Bardosono S, Irwinda R. Effects of *Bifidobacterium animalis* *lactis* HN019 (DR10TM), inulin, and micronutrient fortified milk on faecal DR10TM, immune markers, and maternal micronutrients among Indonesian pregnant women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2016;25(Suppl 1):S102–S110. doi: 10.6133/apjcn.122016.s2.
89. Anzawa D, Mawatari T, Tanaka Y, Yamamoto M, Genda T, Takahashi S, Nishijima T, Kamasaka H, Suzuki S, Kuriki T. Effects of synbiotics containing *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* GCL2505 and inulin on intestinal bifidobacteria: A randomized, placebo-controlled, crossover study. *Food Sci Nutr*. 2019;7(5):1828–1837. doi: 10.1002/fsn3.1033.
90. Moens F, Weckx S, De Vuyst L. Bifidobacterial inulin-type fructan degradation capacity determines cross-feeding interactions between bifidobacteria and *Faecalibacterium prausnitzii*. *Int J Food Microbiol*. 2016;231:76–85. doi: 10.1016/j.jifoodmicro.2016.05.015.
91. Li Y, Zhang XH, Wang ZK. Microbiota treatment of functional constipation: Current status and future prospects. *World J Hepatol*. 2024;16(5):776–783. doi: 10.4254/wjh.v16.i5.776.
92. Lépine A, de Vos P. Synbiotic effects of the dietary fiber long-chain inulin and probiotic *Lactobacillus acidophilus* W37 can be caused by direct, synergistic stimulation of immune toll-like receptors and dendritic cells. *Mol Nutr Food Res*. 2018;62(15):e1800251. doi: 10.1002/mnfr.201800251.
93. Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, Reimer RA, Reid G, Verbeke K, Scott KP, Holscher HD, Azad MB, Delzenne NM, Sanders ME. 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.
94. Sims IM, Ryan JL, Kim SH. In vitro fermentation of prebiotic oligosaccharides by *Bifidobacterium lactis* HN019 and *Lactobacillus* spp. Anaerobe. 2014;25:11–17. doi: 10.1016/j.anaerobe.2013.11.001.



Chronic constipation: focus on microbiome-targeted therapies with prebiotics, probiotics, and synbiotics

M.Yu. Serkova¹ • E.B. Avalueva¹ • S.I. Sitkin^{1,2,3}

Chronic constipation is a global medical, social, and economic problem due to its negative impact on patients' quality of life and increased risk of colorectal cancer, cardiovascular and cerebrovascular disorders. The gut microbiota plays an important role in the pathophysiology of constipation through its interplay with the immune system, enteric and central nervous system, representing a promising therapeutic target. Gut dysbiosis in patients with constipation is characterized by reduced relative numbers of bacteria producing lactate (*Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae*) and butyrate (*Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*), as well as with increased numbers of those producing hydrogen sulfide (*Desulfovibrionaceae*) and methanogenic archaea (*Methanobacteriaceae*). The leading pathogenetic mechanism related to intestinal dysbiosis in chronic constipation, can be microbial metabolic abnormalities (metabolic dysbiosis) characterized by altered production of short-chain fatty acid, methane, hydrogen sulfide, tryptophan metabolites and by abnormal bile acid biotransformation. It has been proven that dysbiotic abnormalities of the intestinal microbiome play a role in the pathophysiology of constipation, which allows for the use of prebiotics, probiotics, and synbiotics for effective microbiome-modulating therapy in patients with chronic constipation. The proven role of dysbiotic abnormalities of the intestinal microbiome in the pathophysiology of chronic constipation determines the effectiveness of microbiome-modulating therapy (prebiotics, probiotics, synbiotics) in patients with this syndrome. Inulin is the most studied prebiotic; it is a soluble food fiber that markedly contributes to the regulation of intestinal microbiota, stimulates the growth of beneficial bacteria, and production of anti-inflammatory metabolites. Inulin normalized the intestinal function in patients with chronic constipation increasing the stool frequency, softening the stool, and reducing the intestinal transit time. In addition, inulin modulates the immune response

and impacts the absorption of minerals, appetite, and satiety.

Treatment with probiotics is also associated with reduced intestinal transit time, compared to controls. According to a systematic review and meta-analysis of 30 randomized controlled trials, only *Bifidobacterium lactis* strains (but not other probiotics) significantly increase stool frequencies in chronic constipation in adults. Clinical studies have shown that the targeted probiotic *Bifidobacterium lactis* HN019 can significantly increase the stool frequencies in patients with low (≤ 3 per week) stool frequency up to 4.7–5.0 per week, reduce the intestinal transit time and the rate of functional gastroenterological symptoms in adults with constipation. Beyond its clinical effects, *Bifidobacterium lactis* HN019 leads to beneficial changes in intestinal microbiota, significantly increasing the bifidobacteria and decreasing the enterobacteria numbers.

The results of trials confirm the importance of synbiotic correction of dysbiotic microbiota in all patients with constipation to increase stool frequencies and improve fecal consistency, as well as to prevent the chronic disorders associated with constipation. Synbiotics, such as a combination of *Bifidobacterium lactis* HN019 and inulin, with the properties of both complementary and synergic synbiotic, may have the greatest microbiome-modulating and functional potential to significantly improve clinical outcomes in patients with chronic constipation compared to probiotics or prebiotics used alone.

Key words: chronic constipation, gut microbiota, synbiotic, *Bifidobacterium lactis* HN019, inulin

For citation: Serkova MYu, Avalueva EB, Sitkin SI. Chronic constipation: focus on microbiome-targeted therapies with prebiotics, probiotics, and synbiotics. Almanac of Clinical Medicine. 2024;52(5):280–296. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-026

Received 7 August 2024; revised 24 September 2024; accepted 30 September 2024; published online 1 November 2024

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

Authors' contribution

All the authors have equivalently contributed to the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the paper before submission, agreed to be responsible for all aspects of the study and ensure that they have properly considered and solved all issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

Margarita Yu. Serkova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9600-3131>
✉ Ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation.
E-mail: serkova.margarita@yandex.ru

Elena B. Avalueva – MD, PhD, Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6011-0998>.
E-mail: avalueva@mail.ru

Stanislav I. Sitkin – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Gastroenterology and Dietetics named after S.M. Ryss¹; Head of the Epigenetics & Metagenomics Research Group, Institute of Perinatology and Pediatrics²; Leading Research Fellow, Laboratory of Personalized Microbial Therapy³; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0331-0963>.
E-mail: drsitkin@gmail.com

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ul. Kirochnaya 41, Saint Petersburg, 191015, Russian Federation

² Almazov National Medical Research Centre; ul. Akkuratova 2, Saint Petersburg, 197341, Russian Federation

³ Institute of Experimental Medicine; ul. Akademika Pavlova 12, Saint Petersburg, 197022, Russian Federation



Клиническое наблюдение

Клиническое наблюдение мантийноклеточной лимфомы, выявленной в ходе дифференциального диагноза экссудативно-констриктивного перикардита у пожилого коморбидного пациента

Биняковский Р.В.¹ • Борисовская С.В.^{1,2} • Захаров О.Д.³ • Киселев Д.Г.¹ • Лепков С.В.² • Мелехов А.В.² • Никитин И.Г.² • Саликов А.В.^{1,2}

Биняковский Ростислав Владимирович – канд. врач-терапевт терапевтического отделения № 1¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>. E-mail: Binyakovskiy@gmail.com

Борисовская Светлана Васильевна – канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением № 1¹; доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета (Института клинической медицины)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>. E-mail: svabor@inbox.ru

Захаров Олег Дмитриевич – врач-гематолог, зав. гематологическим отделением³. E-mail: mmcc@zdrav.mos.ru

Киселев Дмитрий Григорьевич – зав. кардиологическим отделением № 2¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4009-7251>. E-mail: 5047686@gmail.com

Лепков Сергей Владиславович – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета (Института клинической медицины)²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1182-8836>. E-mail: megafarm@inbox.ru

Мелехов Александр Всеволодович – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета (Института клинической медицины)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402> ✉ 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация. E-mail: melekhov.aleksandr@yandex.ru

Никитин Игорь Геннадиевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии им. Г.И. Сторожакова лечебного факультета (Института клинической медицины)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Саликов Александр Викторович – канд. мед. наук, главный врач¹; доцент кафедры общей хирургии². E-mail: glav-vrach@gkb-buyanova.ru

Приводится описание случая редкого лимфо-пролиферативного заболевания, диагностированного при дифференцировании причин экссудативно-констриктивного перикардита. Пациент 83 лет госпитализирован с одышкой и отеками на фоне впервые выявленной фибрилляции предсердий (ФП). Первоначально клинические проявления интерпретировались как симптомы сердечной недостаточности вследствие перенесенного инфаркта миокарда, гипертонической болезни и ФП, однако значимого нарушения систолической или диастолической функции левого желудочка, а также клапанной патологии не обнаружено, уровень натрийуретического пептида был в норме. Несмотря на проводимую терапию, одышка и отеки сохранялись, нарастал выпот в плевральную полость (потребовавший дренирования) и перикард. При повторном проведении эхокардиографии определены признаки экссудативно-констриктивного перикардита. Последовательно исключена инфекционная (туберкулез) и неинфекционная (электролитные расстройства, гипотиреоз, солидные опухоли) этиология выпота. Учитывая длительно существовавшую внутригрудную лимфаденопатию (в связи с которой ранее обследован, но причина установлена не была), анемию, эпизоды субфебрилитета, похудение, полинейропатию, заподозрено лимфопролиферативное заболевание. Исследование белковых фракций

позволило выявить М-градиент в зоне гамма-глобулинов. Проведены иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови и иммуногистохимическое исследование костного мозга, подтвердившие диагноз лимфомы из клеток мантии. Пациент направлен на специализированное лечение. Через 5 месяцев наблюдения терапия успешна, больной стабилен, кардиальных жалоб, отеков нет. Пароксизмы ФП не рецидивировали.

Случай демонстрирует необходимость четкого следования дифференциально-диагностическим алгоритмам для выявления причин неспецифической симптоматики за рамками одной специальности.

Ключевые слова: экссудативно-констриктивный перикардит, лимфаденопатия, мантийноклеточная лимфома

Для цитирования: Биняковский РВ, Борисовская СВ, Захаров ОД, Киселев ДГ, Лепков СВ, Мелехов АВ, Никитин ИГ, Саликов АВ. Клиническое наблюдение мантийноклеточной лимфомы, выявленной в ходе дифференциального диагноза экссудативно-констриктивного перикардита у пожилого коморбидного пациента. Альманах клинической медицины. 2024;52(5): 297–306. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-025

Поступила 01.08.2024; доработана 02.09.2024; принята к публикации 01.10.2024; опубликована онлайн 18.10.2024

¹ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы»; 115516, г. Москва, ул. Бакинская, 26, Российская Федерация

² ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

³ ГБУЗ города Москвы «Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы»; 108814, г. Москва, ул. Сосенский стан, 8, Российская Федерация

Поражение перикарда при опухолевых заболеваниях отмечается в 1–20% аутопсий. Оно может проявляться перикардитом, выпотом в полость перикарда, тампонадой сердца и констриктивным перикардитом [1].

Констриктивный перикардит – следствие любого патологического процесса, развивающегося в перикарде, результат фибринозного утолщения и кальцификации париетального и/или висцерального его листков, препятствующих нормальному диастолическому заполнению камер сердца. Экссудативно-констриктивный перикардит – редко встречающаяся форма перикардита, характеризующаяся сдавлением сердца на фоне наличия выпота, значительно влияющего на гемодинамику. Перикардит может быть самостоятельной нозологической единицей (идиопатический перикардит), а также вторичным проявлением другого заболевания – инфекционного (вирусного, бактериального, грибкового или паразитарного), неинфекционного (аутоиммунного и иммуновоспалительного, травмы (включая ятрогенную), поражения сердца и соседних органов, уремии, тиреоидной дисфункции, амилоидоза), побочного действия лекарств, в частности противоопухолевых. Важно знать, что острый перикардит может быть одним из проявлений паранеопластического синдрома, что обуславливает необходимость расширенного онкологического поиска [2].

Несмотря на то что полостные выпоты нередко осложняют лимфопролиферативные заболевания, в основном они поражают плевру (20–30% случаев); асцит и выпот в перикард встречаются реже. Считается, что несколько чаще выпоты развиваются при Т-клеточных опухолях, особенно при лимфобластных лимфомах. Поражение перикарда описано как у пациентов с лимфогранулематозом [3–6], в том числе на фоне химиотерапии [7], так и при неходжкинских лимфомах [8–10]. Обычно выпоты при лимфопролиферативных заболеваниях сопровождаются другими интра- и экстраоракальными проявлениями, неходжкинские лимфомы могут непосредственно поражать сердце, особенно в продвинутой стадии с поражением средостения. При этом описаны случаи дебюта опухоли с перикардита [8–10]. Кроме того, выделена небольшая группа лимфом – первичные выпотные (англ. *primary effusion lymphomas*), поражающие серозные полости в отсутствие определяемой опухоли, обычно у пациентов с саркомой Капоши на фоне ВИЧ-инфекции [11, 12].

Цитологические находки при анализе выпота, позволяющие установить диагноз, встречаются

в 22,2–94,1% случаев. В большинстве наблюдений диагноз уточняют с помощью иммунофенотипирования и молекулярно-генетического анализа [13].

Выпот в перикард, особенно в случае развития тампонады сердца, – жизнеугрожающее осложнение онкологических заболеваний, однако при его адекватном ведении прогноз пациентов определяется в основном морфологическими характеристиками опухоли и ответом на химиотерапию [1].

Приводим описание клинического наблюдения лимфомы из клеток мантии у пожилого коморбидного пациента, идентифицированной в ходе дифференциальной диагностики экссудативно-констриктивного перикардита мультидисциплинарной командой в условиях многопрофильного стационара.

Клиническое наблюдение

Пациент 83 лет 13.03.2024 госпитализирован с жалобами на одышку при небольшой нагрузке, дискомфорт, боли в груди без ангинозной окраски, отеки нижних конечностей. На электрокардиограмме (ЭКГ) впервые зарегистрирован пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) с частотой сокращения желудочков 140 в минуту.

Длительно страдает умеренной артериальной гипертензией. В 2021 г. перенес инфаркт миокарда без элевации сегмента ST, сопровождавшийся типичными ангинозными болями, повышением уровня тропонина. При выполнении эхокардиографии (Эхо-КГ) зафиксирована гипокинезия среднего заднего, среднего бокового, базального нижнего сегментов левого желудочка (ЛЖ), снижение фракции выброса (ФВ) до 43%. Вместе с тем при коронароангиографии выявлен лишь стеноз средней трети правой коронарной артерии 45–50%. Отмечена тромбоцитопения: уровень тромбоцитов – $145 \times 10^9/\text{мкл}$. В течение года получал двойную антиагрегантную терапию без геморрагических осложнений. Сохранявшаяся одышка интерпретировалась как проявление хронической сердечной недостаточности с умеренно сниженной ФВ, несмотря на то что уровень натрийуретического пептида не исследовался.

Не курит, алкоголем не злоупотребляет. Сахарный диабет отрицает. В 2016 г. диагностирована грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД). Перенес аппендэктомию, осколочное ранение брюшной полости и левого бедра много лет назад, трансуретральную резекцию предстательной железы в связи с доброкачественной гиперплазией (2007 г.). Около 20 лет отмечает онемение в ногах, боли в пояснице. Лечился амбулаторно и стационарно, в январе 2024 г. установлен диагноз: «Дистальная сенсорная демиелинизирующая полинейропатия. Двусторонняя вертеброгенная люмбоишиалгия на фоне стеноза позвоночного канала на уровне L4–L5». Выявлен также двусторонний коксартроз 1–2-й степени,

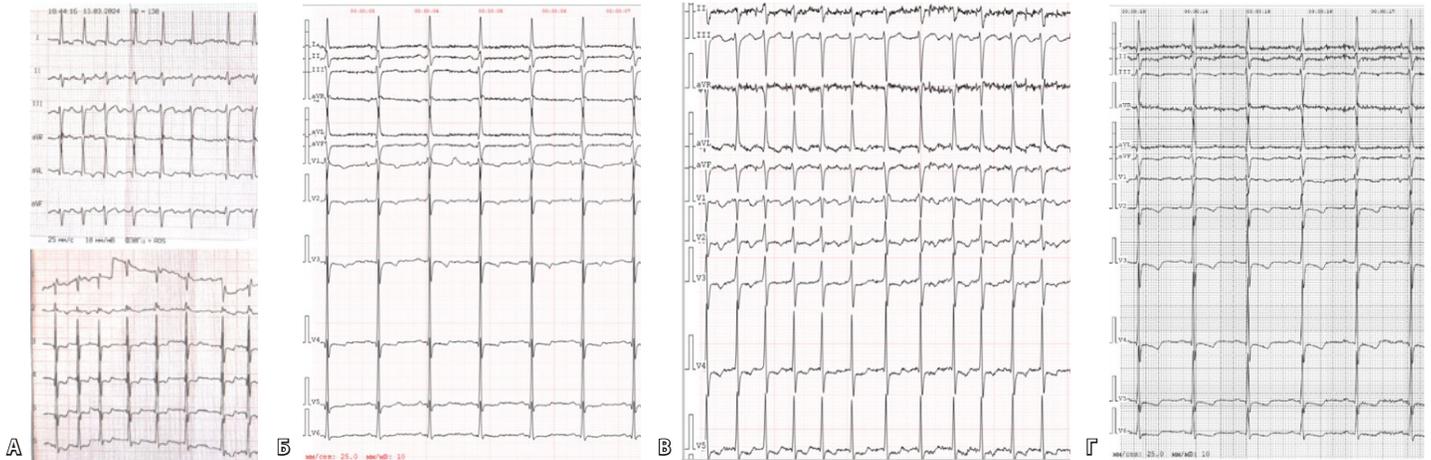


Рис. 1. Серия электрокардиограмм пациента: **А** – 13.03.2024, фибрилляция предсердий, частота сердечных сокращений (ЧСС) – 130 в минуту; **Б** – 14.03.2024, синусовый ритм, ЧСС – 75 в минуту; **В** – 20.03.2024, фибрилляция предсердий, ЧСС – 140 в минуту; **Г** – 21.03.2024, синусовый ритм, ЧСС – 71 в минуту

двусторонний трохантерит, сакроилеит 2-й степени справа, 3-й степени слева, инородные тела в области большого вертела левой бедренной кости.

Принимает эналаприл, метопролол, ацетилсалициловую кислоту, atorвастатин, тамсулозин, омепразол, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

При поступлении состояние средней тяжести. Сознание ясное, положение активное. Удовлетворительного питания. Температура тела – 36,6 °С. Рост – 166 см, масса тела – 75 кг. Цианоза, сыпи нет. Симметричные отеки стоп, голеней. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Сатурация – 98%. Дыхание жесткое, справа в нижние отделы не проводится, слева в нижних отделах пневмосклеротические хрипы. Тоны сердца приглушены, аритмичны, шумы не выслушиваются. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – до 130 в минуту. Артериальное давление – 90/60 мм рт. ст. Язык влажный, налета нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень, селезенка не пальпируются. Физиологические отправления в норме, стул без патологических изменений, моча обычного цвета. Неврологический статус без особенностей.

Планировалось проведение электрической кардиоверсии, однако пароксизм ФП, послуживший причиной госпитализации, купировался самостоятельно. На ЭКГ – выраженное отклонение электрической оси сердца влево, инверсия зубца Т в переднебоковых отведениях, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1).

Госпитализация в кардиологическое отделение определила дальнейшее направление диагностических и лечебных мероприятий. Дискомфорт в груди, одышка и отеки трактовались как проявления недостаточности кровообращения на фоне пароксизма ФП. Начата

терапия петлевыми диуретиками внутривенно, валсартаном, спиронолактоном, бисопрололом, амиодароном; ацетилсалициловая кислота заменена на ривароксабан 20 мг/сут.

При Эхо-КГ (18.03.2024) аорта уплотнена, корень – 3,9 см, восходящий отдел – 3,7 см. Увеличение обоих предсердий (переднезадний размер левого предсердия (ЛП) – 4,7 см (норма (N) < 4,1 см), объем ЛП – 65 мл (N < 58 мл), площадь правого предсердия (ПП) – 22 см² (N ≤ 18 см²)). Концентрическое ремоделирование ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки – 1,0 см, конечный диастолический размер ЛЖ – 4,4 см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,0 см, конечный диастолический объем ЛЖ – 96 мл, масса миокарда ЛЖ – 148 г (N ≤ 224 г), относительная толщина стенок ЛЖ – 0,45 см (N < 0,43 см)). Замедленная релаксация ЛЖ (E/A – 0,8, E – 76 см/с, E_{lat} – 7 см/с (N > 10 см/с), E_{sept} – 8 см/с (N > 7 см/с); E/e' – 9 (N < 8)). ФВ – 58%, четких зон гипокинезии на момент осмотра нет. Аневризма межпредсердной перегородки L-типа до 0,9 см, без шунтирования крови. Базальный размер правого желудочка (ПЖ) – 3,7 см (N ≤ 4,1 см). Недостаточность аортального клапана 2-й степени, митрального – 1–2-й степени, трикуспидального – 2-й степени, клапана легочной артерии – 1-й степени. Среднее давление в легочной артерии – 48–58 мм рт. ст. (N < 31 мм рт. ст.). Нижняя полая вена (НПВ) не визуализируется. Незначительный перикардиальный выпот (расхождение листков перикарда за правыми камерами до 0,4 см).

При суточном мониторинге ЭКГ (18.03.2024) основной ритм синусовый, с 1:48 до окончания записи – ФП. Средняя ЧСС – 85 в минуту (минимальная – 63 в минуту в 1:46, максимальная – 92 в минуту в 13:37 при синусовом ритме и 152 в минуту в 9:21 на фоне ФП).

Зарегистрировано 135 наджелудочковых экстрасистол, 1 эпизод наджелудочковой тахикардии из 4 комплексов. Пауз более 2 секунд, депрессии сегмента ST не выявлено.

Самочувствие пациента несколько улучшилось, однако, несмотря на сохраняющийся синусовый ритм, приемлемую сократимость и диастолическую функцию ЛЖ, отсутствие значимой клапанной патологии, сохранялись одышка и отеки нижних конечностей. Нормальный уровень натрийуретического пептида – 72,6 пг/мл (N – 10–100 пг/мл) – не позволял диагностировать сердечную недостаточность.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлен окклюзионный тромбоз задних большеберцовых и суральных вен, уровень D-димера повышен до 4600 нг/мл. Признаков тромбоэмболии легочной артерии не было. Доза ривароксана увеличена до 15 мг 2 раза в сутки.

Обсуждалась возможность выполнения радиочастотной абляции для лечения ФП. Проведена компьютерная томография (КТ) легочных вен и ЛП с контрастированием (15.03.2024): объем ЛП с учетом ушка – 120 мл (N – 68,1 ± 14,8 мл). Данных за тромбоз ушка ЛП нет. Легочные вены расположены типично. Толщина слоя выпота в полости перикарда увеличилась до 9 мм. Определялся конгломерат лимфатических узлов в верхнем средостении размерами 37 × 24 мм, в других группах – до 11 мм по короткой оси.

Кроме того, при УЗИ и рентгенографии 19.03.2024 выявлен правосторонний гидроторакс, расширение срединной тени. Проведено дренирование правой плевральной полости (рис. 2), эвакуировано 1700 мл соломенно-желтой жидкости. 20.03.2024 зафиксирован очередной пароксизм ФП (см. рис. 1).

Одышка, отеки, выпот в плевральные и перикардальную полости, не связанные с наличием или отсутствием ФП, не уменьшившиеся после эвакуации гидроторакса, заставляли искать другие объяснения.

Гипопротеинемии, электролитных расстройств не выявлено (калий – 5,3 ммоль/л (N – 3,44–5,3 ммоль/л), натрий – 139 ммоль/л (N – 131–157 ммоль/л), общий белок – 71 г/л (N – 65–85 г/л), альбумин – 32 г/л (N – 35–55 г/л), протеинурия – 0,3 г/л), функция щитовидной железы в норме.

Повторно проведена Эхо-КГ (21.03.2024, рис. 3). По сравнению с предыдущим исследованием ФВ – 46%. Отмечается «дрожание» межжелудочковой перегородки. Отсутствует скользящее движение перикарда в области верхушки и боковой стенки ЛЖ. Количество жидкости в полости перикарда небольшое, без значимой динамики в сравнении с предыдущим исследованием: за задней стенкой ЛЖ – до 8 мм, над ПЖ – до 6 мм, диастолического коллапса ПЖ нет. При доплеровском исследовании – выраженное изменение скорости кровотока от фаз дыхания: на вдохе скорость трансмитрального кровотока снижается более чем на 25%, транстрикуспидальный кровоток повышается более чем на 25%. Выраженная дилатация НПВ – диаметр 34 мм, на вдохе не коллабирует. Диастолическая функция миокарда нарушена: E/A – 0,8, E_{lat} – 10 см/с (N > 10 см/с), E_{med} – 8,7 см/с (N > 7 см/с), E'_{lat}/E'_{med} – 1,16 (N > 1,2, *annulus reversus*). Выявленные изменения свидетельствовали о том, что ведущим механизмом одышки и отеков у пациента была констрикция – ограничение подвижности миокарда выпотом и ригидным перикардом [14].

Несмотря на описанные нарушения гемодинамики, несколько расширенные шейные вены, артериальное давление сохранялось на приемлемом уровне. Именно поэтому и с учетом небольшого количества жидкости в перикарде от проведения перикардиоцентеза решено воздержаться, хотя лабораторное исследование выпота как минимум могло бы помочь дифференцировать экссудат от трансудата.

В этот момент у пациента зафиксировано повышение температуры тела до субфебрильных значений преимущественно в вечернее время, сохранявшееся на фоне приема цефтриаксона и сопровождавшееся повышением уровня С-реактивного белка (СРБ) до 167 мг/л (N 0,1–7,0 мг/л), что подтверждало воспалительный характер поражения перикарда. Дифференциальный диагноз экссудативно-констриктивного перикардита предполагал последовательное исключение его инфекционных и неинфекционных причин. Поскольку обсуждалось назначение стероидов, НПВП или колхицина, требовалось в первую очередь надежно исключить туберкулез, несмотря на отсутствие рентгенологических признаков его легочных форм. Проведение Диаскинтеста было невозможно из-за контакта пациента с больным корью. Проведен анализ T-SPOT – результат отрицательный. В смыве, взятом при бронхоскопии атипичных клеток, кислотоустойчивых микроорганизмов, роста микроорганизмов при посеве не выявлено. Прокальцитонин не повышен (дважды). Назначены колхицин, НПВП.

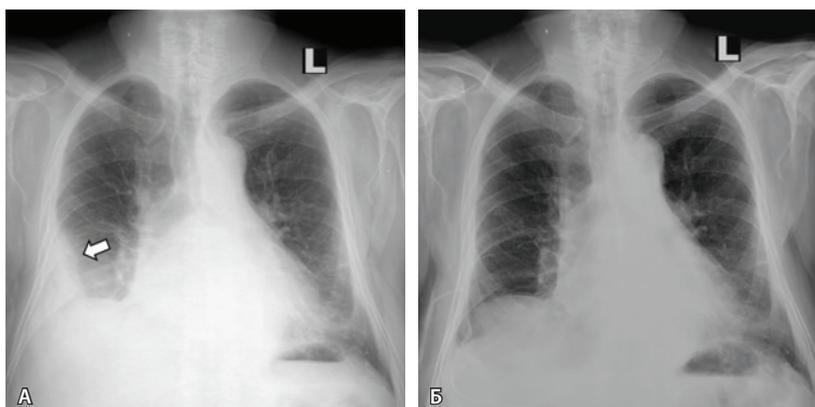


Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента до (А) и после (Б) плевральной пункции. Стрелкой указан косой верхний контур уровня жидкости в правой плевральной полости на уровне переднего среза 4-го ребра. Синусы слева прослеживаются. Тень сердца расширена

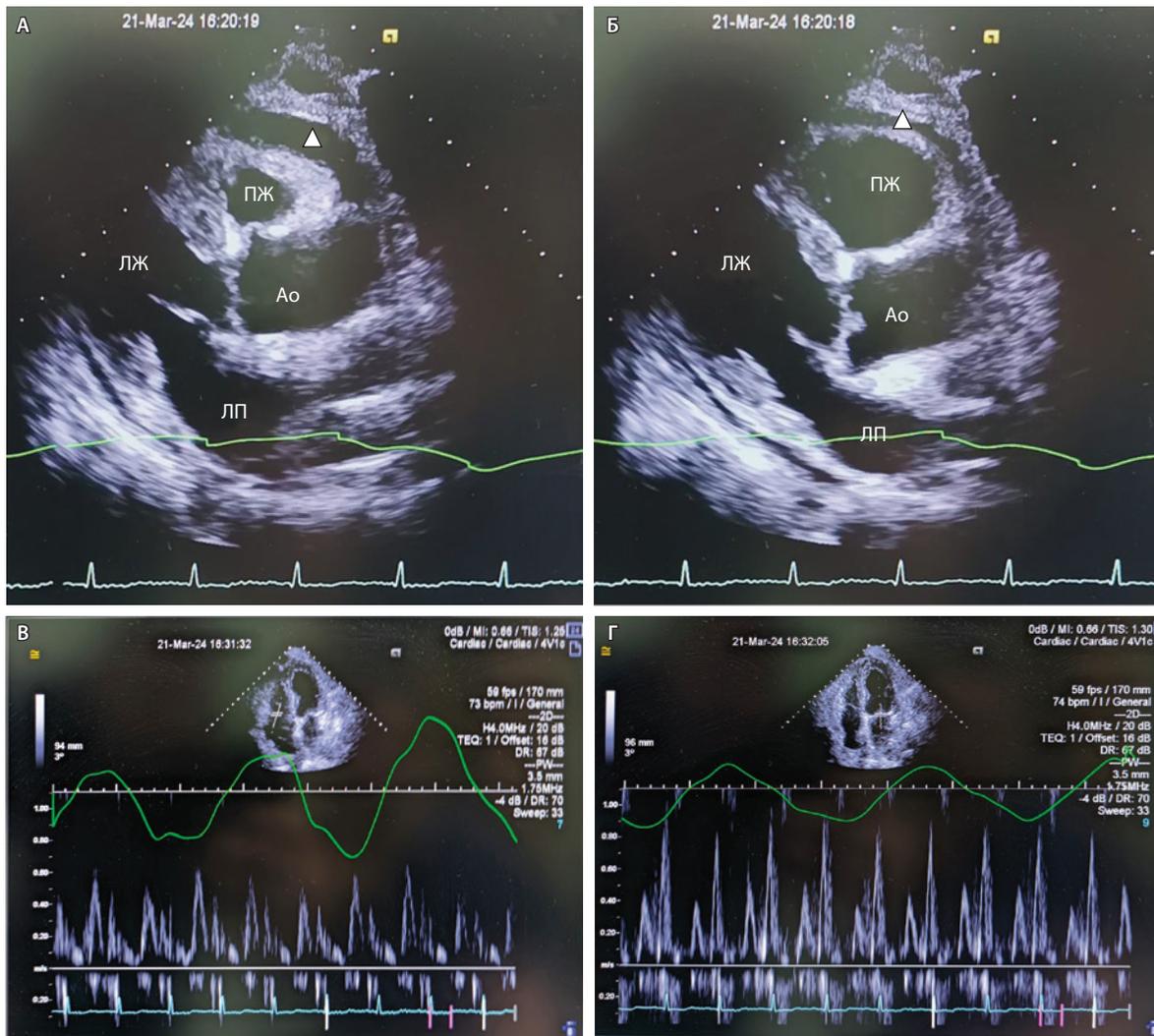


Рис. 3. Эхокардиограмма пациента: **А** – парастеральная позиция, длинная ось ЛЖ, систола; **Б** – парастеральная позиция, длинная ось ЛЖ, диастола; **В** – доплеровское исследование транстрикуспидального кровотока; **Г** – доплеровское исследование трансмитрального кровотока. Ао – аорта, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек. Белый треугольник указывает прослойку жидкости в перикарде

Гемоглобин – 92 г/л (N – 130–170 г/л), незначительная гипохромия, микроцитоз, лейкоциты – $5,3 \times 10^9/\text{л}$ (N – $3,9\text{--}10,9 \times 10^9/\text{л}$), лимфоциты – $1,8 \times 10^9/\text{л}$ (N – $1,1\text{--}3,4 \times 10^9/\text{л}$), 33,1% (N – 17–48%), тромбоциты – $221 \times 10^9/\text{л}$ (N – $150\text{--}340 \times 10^9/\text{л}$), скорость оседания эритроцитов – 75 мм/ч (N – 0–20 мм/ч). Железо – 9,4 мкмоль/л (N – 11,6–31,3 мкмоль/л), ферритин – 209 мкг/л (N – 20–250 мкг/л), трансферрин – 1,86 г/л (N – 2,0–3,6 г/л), общая железосвязывающая способность сыворотки – 41,9 мкмоль/л (N – 40,8–76,6 мкмоль/л).

Маркеры вирусных гепатитов, вируса иммунодефицита человека, сифилиса – отрицательны. Аланиновая трансфераза – 43 ЕД/л (N – 0–32 ЕД/л), аспарагиновая трансфераза – 105 ЕД/л (N – 0–34

ЕД/л), гамма-глутамилтранспептидаза – 120 ЕД/л (N – 0–73 ЕД/л), щелочная фосфатаза – 449 ЕД/л (N – 64–306 ЕД/л), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 882 ЕД/л (N – 225–450 ЕД/л), уровень билирубина в норме. Впервые диагностирован сахарный диабет 2-го типа (гликемия – 11,2 ммоль/л, гликированный гемоглобин – 6,8%). К лечению добавлен инсулин, затем – дапаглифлозин.

Внимательно изучены анамнестические данные, касающиеся внутригрудной лимфаденопатии, динамика картины периферической крови. В феврале 2022 г. пациент перенес COVID-19, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). При КТ органов грудной клетки (ОГК) на фоне характерных изменений

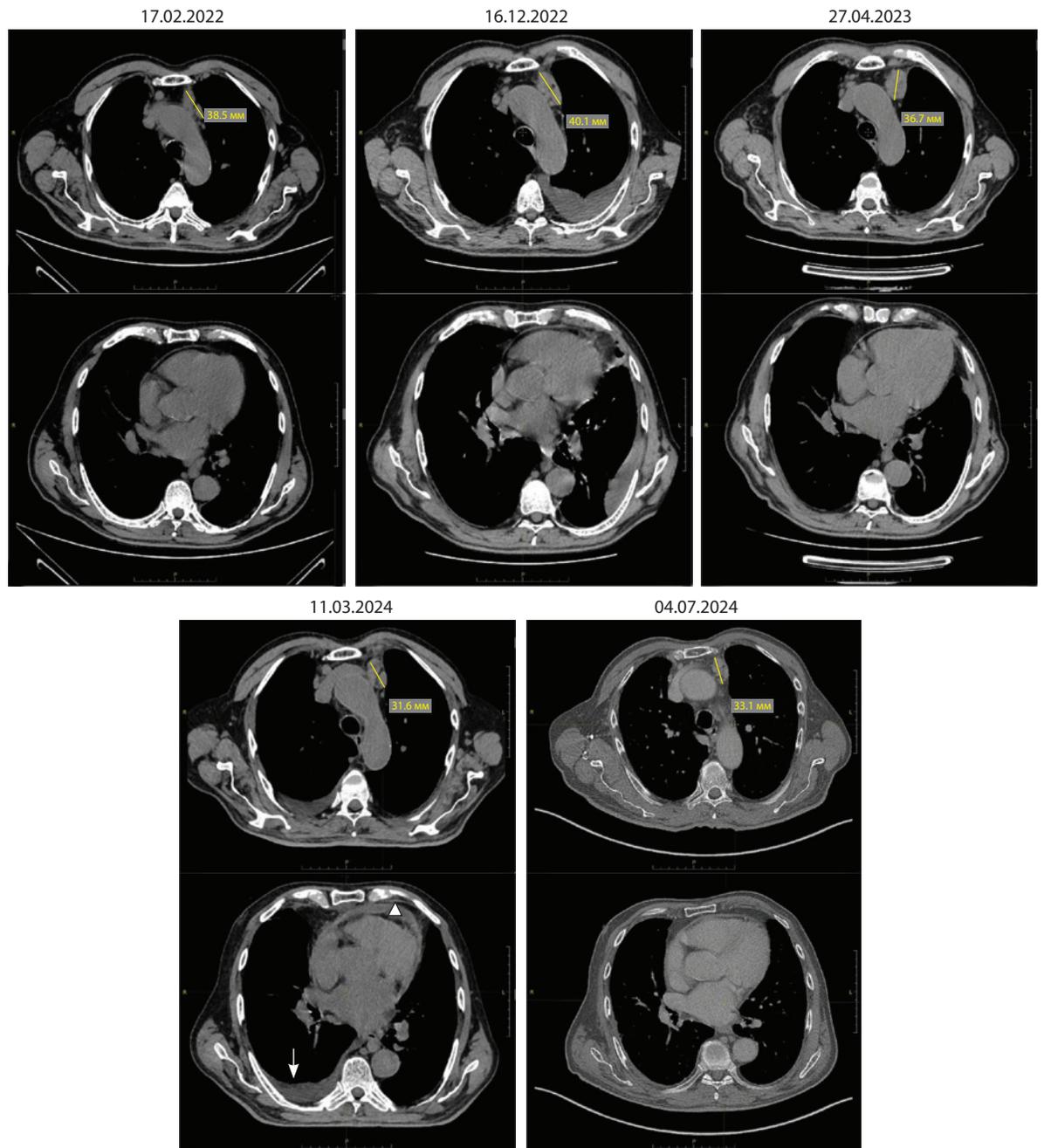


Рис. 4. Серия КТ-изображений, отражающая длительность существования внутригрудной лимфаденопатии. В верхних рядах изображений – аксиальные срезы на уровне пакета лимфатических узлов в верхнем средостении (размер обозначен желтым маркером), в нижних – срезы, отражающие состояние перикарда. Белой стрелкой отмечена жидкость в правой плевральной полости, белым треугольником – накопление жидкости в полости перикарда в марте 2024 г.

(КТ-2) впервые описана количественная лимфаденопатия внутригрудных лимфоузлов, выпота в серозных полостях нет. Отмечено снижение гемоглобина до 126 г/л, нормохромия, нормоцитоз. Обмен железа не исследован. В диагноз включена хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести, препараты железа не назначались.

В начале декабря 2022 г. – повышение температуры тела до 38,5 °С, получал антибактериальную терапию в связи с пневмонией. ПЦР на РНК SARS-CoV-2 (14.12.2022) – отрицательно, при КТ ОГК (16.12.2022) признаки двусторонней пневмонии, возможно вирусной этиологии (КТ-1), левосторонний гидроторакс с признаками осумкования. Медиастинальная лимфаденопатия



(внутригрудные лимфатические узлы размером до 11 мм, парааортальные – до 18 мм), интерпретирована как последствия перенесенной коронавирусной инфекции. Сохранялась лихорадка, нарастала слабость, масса тела снизилась на 5 кг, периодически беспокоила неангиозная боль в левой половине грудной клетки.

Пациент госпитализирован, начат очередной курс антибактериальной терапии. ПЦР на РНК SARS-CoV-2 (17.01.2023) – положительно. При Эхо-КТ (18.01.2023) полости сердца не расширены. Локальных нарушений сократимости нет, ФВ ЛЖ – 60%. Отмечено снижение гемоглобина до 102 г/л, нормохромия, нормоцитоз. Ферритин – 353 мкг/л, железо – 5,05 мкмоль/л. В диагноз вынесена хроническая железодефицитная анемия легкой степени тяжести, рекомендован прием сульфата железа. Поскольку при очередной КТ очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено, уменьшился объем жидкости в левой плевральной полости и размер паравазкулярных и паратрахеальных лимфоузлов (до 7 мм по короткой оси), пациент выписан на самоизоляцию.

С марта 2023 г. вновь стал отмечать усиление одышки при физической нагрузке, боли и дискомфорт в груди, периодически субфебрилитет, познабливание. Обследован амбулаторно, в том числе онкологом-гематологом.

При КТ ОГК (27.04.2023) поствоспалительные изменения в легких, медиастинальная лимфаденопатия (конгломерат парааортальных лимфоузлов 33 × 26 мм), минимальное количество осумкованного выпота слева, увеличение размеров сердца.

КТ органов брюшной полости и малого таза (23.11.2023) выявила умеренную спленомегалию (размеры селезенки – 120 × 60 × 140 мм), множественные аортокавальные и парааортальные лимфоузлы, единичные из которых увеличены до 12–13 мм, преимущественно в верхних отделах забрюшинного пространства. Диффузное утолщение стенок желчного пузыря (холестистит?). Гипервазкулярное образование в печени, вероятно гемангиома. Подковообразная почка. Простые кисты почек. Гиперплазия предстательной железы.

За 2 года существования лимфаденопатии средостения (КТ ОГК за это время выполнена 7 раз, рис. 4) и неспецифических изменений в периферической крови диагноз установлен не был, несмотря на обращение к онкологу.

Парааортальное расположение наиболее крупного конгломерата лимфоузлов делало весьма затруднительным получение биопсийного материала для морфологического изучения. В контексте субфебрилитета, изменений в периферической крови, повышения ЛДГ и СРБ внутригрудная лимфаденопатия определяла необходимость онкогематологического обследования. С учетом небольшой протеинурии, дорсопатии и полинейропатии, для исключения парапротеинемических гемобластозов проведено исследование белковых фракций. При уровне

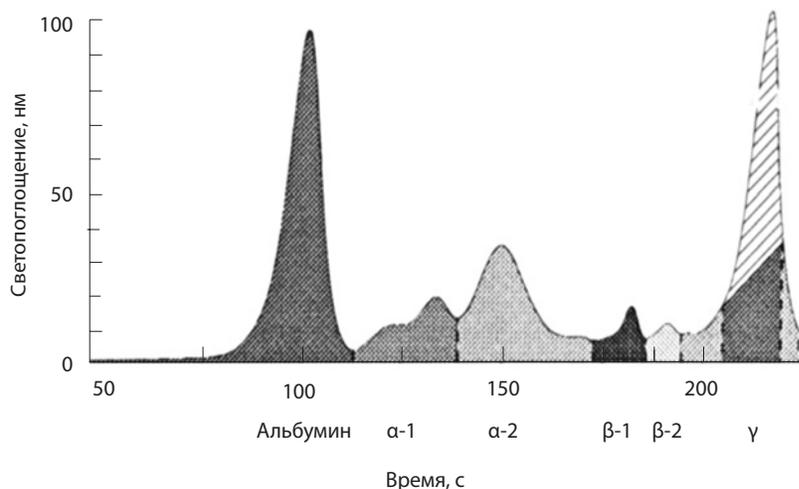


Рис. 5. Электрофорез белковых фракций. Заштрихован пик в зоне гамма-глобулинов, представленный иммуноглобулинами G и каппа. α-1 – альфа-1-глобулин, α-2 – альфа-2-глобулин, β-1 – бета-1-глобулин, β-2 – бета-2-глобулин, γ – гамма-глобулин

общего белка 71 г/л (N – 65–85 г/л) доля альбумина составила 34,72% (N – 54,4–69,7%), альфа-1-глобулина – 9,24% (N – 2,63–5,03%), альфа-2-глобулина – 18,26% (N – 4,87–10,48%), бета-1-глобулина – 3,88% (N – 5,35–9,19%), бета-2-глобулина – 2,39% (N – 2,38–7,11%), гамма-глобулина – 31,52% (N – 9,69–18,9%). В области фракции гамма-глобулинов обнаружен M-градиент, представленный иммуноглобулинами G и каппа (рис. 5).

Литических костных повреждений, значимой почечной недостаточности, гиперкальциемии не было (креатинин – 139 мкмоль/л (N – 71–115 мкмоль/л), кальций общий – 2,14 ммоль/л (N – 1,90–2,75 ммоль/л), ионизированный – 1,16 ммоль/л (N – 1,13–1,31 ммоль/л)), что исключало множественную миелому и заставляло искать другой источник парапротеина. Клинико-инструментальных признаков экстрамедуллярных плазмодитом, амилоидоза не было.

Проведена стерильная пункция, миелограмма в норме. Иммунофенотипирование лимфоцитов периферической крови выявило наличие моноклональной популяции В-лимфоцитов с фенотипом CD19⁺CD5⁺CD23⁻CD43⁺CD20^{high}CD38⁺CD200⁻CD10⁻, характерным для лейкомизации зрелоклеточной В-клеточной лимфомы. Выполнена трепанобиопсия костного мозга, иммуногистохимическое исследование биоптата подтвердило наличие циклина D1, что свидетельствовало о лимфоме зоны мантии¹.

С некоторой положительной динамикой (уменьшение болей в прекардиальной области, одышки, слабости) больной выписан, направлен к гематологу.

Уточненный клинический диагноз выглядел следующим образом.

Основной диагноз: лимфома из клеток зоны мантии с поражением всех групп периферических лимфа-

тических узлов, медиастинальных лимфатических узлов, костного мозга. Стадия IVB.

Фон: ишемическая болезнь сердца: постинфарктный кардиосклероз (2021), стеноз средней трети правой коронарной артерии 45–50%. Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Персистирующая форма ФП, нормосистолия. Сахарный диабет 2-го типа.

Осложнения: констриктивно-выпотной перикардит. Двусторонний гидроторакс. Анемия легкой степени тяжести. Дистальная полинейропатия нижних конечностей, сенсорная форма. Окклюзионный тромбоз задних большеберцовых и суральных вен слева. OU (лат. *oculus uterque* – оба глаза) – гипертоническая ангиопатия сетчатки.

Сопутствующий диагноз: подковообразная почка. Простые кисты почек. Хроническая болезнь почек стадии С3б (скорость клубочковой фильтрации – 51,5 мл/мин/1,73 м²). Дорсопатия. Стеноз спинномозгового канала на уровне поясничного отдела позвоночника. ГПОД. Гемангиома печени. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы. Дисциркуляторная энцефалопатия. OU – начальная катаракта.

В течение следующих 5 месяцев пациент получил 5 курсов химиотерапии по программе RB (ритуксимаб + бендамустин) с положительным эффектом. По данным проведенного промежуточного обследования, включая позитронно-эмиссионную томографию, достигнута ремиссия заболевания.

Одышка, боли в груди, перебои в работе сердца, приступы учащенного сердцебиения не беспокоят. Пароксизмы ФП не рецидивировали. Отеков нет. Переносимость физических нагрузок лимитирована неврологической симптоматикой (слабость, онемение нижних конечностей вследствие полинейропатии, дорсопатии).

Обсуждение

Вовлечение перикарда не редкость при онкологических заболеваниях, однако при манифестации опухоли перикардитом или выпотом в перикард трудно установить точную этиологию [15].

Описанный случай представляет интерес, поскольку служит иллюстрацией того, как методичное следование дифференциально-диагностическим алгоритмам приводит, пусть и непростым путем, к успешному установлению диагноза и лечению. Обследование пациента в 2023 г. по поводу внутригрудной лимфаденопатии, выявленной при диагностике коронавирусной пневмонии, по каким-то причинам не было завершено. Прогрессия лимфопролиферативного заболевания не только сопровождалась эпизодами субфебрилитета и похудением, но и привела к выпоту в плевральную полость и перикард, что обусловило возникновение

и персистирование ФП, одышку, дискомфорт в груди, отеки, определявшие плохое самочувствие пациента. Стандартное кардиологическое обследование не позволило связать плохое самочувствие с нарушением ритма сердца и объяснить его распространенной патологией – ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, электролитными нарушениями, тиреоидной дисфункцией. Выделение центрального механизма кардиальных жалоб (констрикции из-за вовлечения перикарда и накопления жидкости в его полости) в контексте повышения температуры, уровня СРБ без признаков инфекции заставило последовательно исключать причины экссудативного перикардита (туберкулез, опухоли). Ревизия анамнестических обследований по поводу лимфаденопатии позволила выйти за рамки узкоспециального, кардиологического взгляда на проблему. У пациента отсутствовал лимфоцитоз (не являющийся обязательным признаком лимфомы), однако установлено увеличение размеров селезенки, анемия смешанного происхождения. Выявление М-градиента в зоне гамма-глобулинов в отсутствие других признаков парапротеинемических гемобластозов определяло необходимость поиска других источников продукции парапротеина. При иммунофенотипировании лимфоцитов периферической крови обнаружены признаки лейкоемизации зрелоклеточной В-клеточной лимфомы, при иммуногистохимическом исследовании подтверждена лимфома зоны мантии. Вероятно, полинейропатию в отсутствие алкоголизма и длительного течения сахарного диабета также можно рассматривать в контексте паранеопластических проявлений лимфомы вместе с анемией.

Лимфома из клеток мантии (мантийноклеточная лимфома) – зрелоклеточная В-клеточная лимфома, которая в большинстве случаев имеет агрессивное течение, но описаны и индолентные варианты, составляющие около 3–10% всех вновь диагностированных случаев неходжкинских лимфом. Болеют преимущественно мужчины старше 60 лет (соотношение мужчин и женщин > 2:1). Считается, что в Российской Федерации ежегодно должно выявляться не менее 2500 новых случаев¹.

В крупном анализе изучено 48 работ, объединивших данные 52 случаев тампонады сердца, связанной с лимфопролиферативными заболеваниями. У большинства (80,8%) пациентов лимфома диагностирована до развития тампонады. Только 6 больных имели первичную лимфому сердца, в остальных случаях его поражение было вторичным. Сорок девять пациентов страдали неходжкинскими лимфомами, в 42,9% случаев – диффузной крупноклеточной В-клеточной. Подавляющее большинство (94,2%) пациентов жаловались на одышку, около 35% – на лихорадку, ознобы,



ночную потливость, боли в мышцах или слабость. Гипотензия отмечена только у 12 пациентов, расширение шейных вен – у 13. Эхокардиографическое исследование проведено 65,4% пациентов, выпот в перикард обнаружен у 82,4% из них, диастолический коллапс ПЖ – у 10 пациентов, ЛЖ – у 3. В 23% наблюдений отмечено повышение ЛДГ, лейкоцитоз – только у 6 пациентов. Перикардиоцентез проведен в 63,5% случаев. Медиана выживаемости составила 4 месяца (95% доверительный интервал 0–12 месяцев), статистически значимых отличий выживаемости пациентов с диагностированной ранее лимфомой и пациентов, у которых лимфома

диагностирована в ходе обследования в связи с тампонадой, не установлено [1].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует успешное применение мультидисциплинарной командой нескольких дифференциально-диагностических алгоритмов (одышки, перикардита, лимфаденопатии), позволивших диагностировать редкое онкогематологическое заболевание у пациента, первоначально считавшегося кардиологическим, и направить его на специализированное лечение. ©

¹ Лимфома из клеток мантии. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России, Национального гематологического общества, Общества онкогематологов. 2020. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/02/limfoma-iz-kletok-mantii.pdf> (дата обращения 01.08.2024).

Дополнительная информация

Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

Финансирование

Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования на базе ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова Департамента здравоохранения города Москвы».

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов

Р.В. Биняковский – сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; С.В. Борисовская – сбор и обработка материала, редактирование; О.Д. Захаров – сбор и обработка материала, редактирование; Д.Г. Киселев – сбор и обработка материала, редактирование; С.В. Лепков – сбор и обработка материала; А.В. Мелехов – концепция, сбор и обработка материала, написание текста, редактирование; И.Г. Никитин – утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А.В. Саликов – утверждение окончательного варианта статьи для публикации. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Список литературы / References

- Shareef MA, Eshaq AM, Alshawaf R, Alharthi E, Al Muslat AA, AbuDawas R, AlAmodi AA. Case study-based systematic review of literature on lymphoma-associated cardiac tamponade. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2021;25(1):57–63. doi: 10.5114/wo.2021.103828.
- Арутюнов ГП, Палеев ФН, Тарловская ЕИ, Моисеева ОМ, Арутюнов АГ, Козиолова НА, Чесникова АИ, Ребров АП, Шапошник ИИ, Петрова ММ, Григорьева НЮ, Фомин ИВ, Орлова ЯА, Мальчикова СВ, Королева ЛЮ, Носов ВП, Айвазян СА, Зайратьянц ОВ, Синицын ВЕ, Васюк ЮА, Гендлин ГЕ, Драгунов ДО, Соколова АВ, Иртыга ОБ. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5398. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5398. Arutyunov GP, Paleev FN, Tarlovskaya EI, Moiseeva OM, Arutyunov AG, Koziołova NA, Chesnikova AI, Rebrov AP, Shaposhnik II, Petrova MM, Grigorieva NYu, Fomin IV, Orlova YaA, Malchikova SV, Koroleva LYu, Nosov VP, Ayvazyan SA, Zairatyants OV, Sinitsyn VE, Vasyuk YuA, Gendlin GE, Dragunov DO, Sokolova AV, Irtyuga OB. [Pericarditis. Clinical Guidelines 2022]. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5398. doi: 10.15829/1560-4071-2023-5398.
- Adler AC, Cestero C. Symptomatic pericardial effusion in Hodgkin's lymphoma: A rare occurrence. Case report and review of the literature. *Tumori*. 2012;98(2):50e–52e. doi: 10.1700/1088.11949.
- Guastafierro S, Cappabianca S, Falcone U. Pericardial effusion due to pericardium involvement by Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2013;92(6):853–854. doi: 10.1007/s00277-012-1638-4.
- Hajra A, Bandyopadhyay D, Layek M, Mukhopadhyay S. Cardiac tamponade as initial presentation of Hodgkin lymphoma. *J Clin Imaging Sci*. 2015;5:67. doi: 10.4103/2156-7514.172971.
- Matos Sousa R, Nogueira C, Vilela MJ, Neves Correia F, Silva Araújo C, Ribeiro M, Capela C. A rare first presentation of Hodgkin's lymphoma: Symptomatic pericardial effusion. *Cureus*. 2023;15(10):e46731. doi: 10.7759/cureus.46731.
- Casey DJ, Kim AY, Olszewski AJ. Progressive pericardial effusion during chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma. *Am J Hematol*. 2012;87(5):521–524. doi: 10.1002/ajh.22239.
- Cay S, Durak A, Aydoğdu S, Turhan N. Massive pericardial effusion as the primary manifestation of high-grade malignant lymphoma. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2009;37(8):578–579.
- Alizadeh B, Shaye Z, Badiae Z, Dehghanian P. Massive pericardial effusion as the first manifestation of childhood non-Hodgkin's lymphoma: A case report. *Clin Case Rep*. 2021;9(11):e05105. doi: 10.1002/ccr3.5105.
- Yamaji S, Kamezaki K, Shinchu M, Takizawa K, Abe C, Koike A, Kuroiwa M. Cardiac tamponade as an initial manifestation of diffuse large B-cell lymphoma one year after IgG4-related disease in remission. *Intern Med*. 2024;63(5):721–727. doi: 10.2169/intermalmedicine.2044-23.
- Белохвостикова ТС, Хороших ОВ, Каня ОН, Каня ОВ, Капорская ТС, Ребриков АН, Киселева НВ, Верещагина СА, Киселев ИВ. Случаи диагностики первичной выпотной лимфомы у ВИЧ-инфицированной пациентки. *Клиническая онкогематология*. 2011;4:340–343.



Belokhvoshtikova TS, Khoroshih OV, Kanja ON, Kanja OV, Kaporskaja TS, Rebrikov AN, Kiseleva NV, Vereshchagina SA, Kiselyov IV. [Case of primary effusion lymphoma in the HIV-infected patient]. *Clinical Oncohematology*. 2011;4:340–343. Russian.

12. Yunoki K, Naruko T, Ohashi J, Fujimoto K, Shimamura K, Shirai N, Komatsu R, Sakanoue Y, Kubo Y, Hai E, Inoue T, Itoh A, Haze K. Prima-

ry effusion lymphoma complicating cardiac tamponade: a case report. *J Cardiol*. 2007; 49(4):205–210.

13. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: A review. *Diagn Cytopathol*. 2006;34(5): 335–347. doi: 10.1002/dc.20432.

14. Охотин АН, Осипов МА. Констриктивный перикардит: трудности диагностики. *Кардиология и сердечно-сосудистая хи-*

рургия. 2020;13(5):403–412. doi: 10.17116/kardio202013051403.

Okhotin AN, Osipov MA. [Constrictive pericarditis: diagnostic challenges]. *Russian Journal of Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(5):403–412. Russian. doi: 10.17116/kardio202013051403.

15. Wilhite DB, Quigley RL. Occult cardiac lymphoma presenting with cardiac tamponade. *Tex Heart Inst J*. 2003;30(1):62–64.

Challenges in the diagnostics of mantle cell lymphoma in an elderly comorbid patient

R.V. Binyakovskiy¹ • S.V. Borisovskaya^{1,2} • O.D. Zaharov³ • D.G. Kiselev¹ • S.V. Lepkov² • A.V. Melekhov² • I.G. Nikitin² • A.V. Salikov¹

We present a case of a rare lymphoproliferative disease diagnosed while differentiating between the causes of exudative-constrictive pericarditis. An 83-year old man was hospitalized with shortness of breath, edema and newly diagnosed atrial fibrillation (AF). Initially, the signs and symptoms were interpreted as manifestations of heart failure due to old myocardial infarction, arterial hypertension and AF. However, no significant systolic or diastolic dysfunction of the left ventricle and valve disease were identified and natriuretic peptide level was normal. Despite treatment, dyspnea and edema persisted, and pleural effusion (requiring drainage) and pericardial effusion increased. Repeated echocardiography showed signs of exudative-constrictive pericarditis. We consequently excluded the infectious (tuberculosis) and non-infectious (electrolyte disorders, hypothyroidism, solid tumors) etiologies of effusion. Taking into account the long-standing mediastinal lymphadenopathy (the patient had been previously examined, but the cause not identified), anemia, episodes of low-grade fever, weight loss, and polyneuropathy, a lymphoproliferative disease was suspected. Serum protein electrophoresis identified an M spike in the gamma

globulin region. Immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes and immunohistochemical examination of bone marrow confirmed the diagnosis of mantle cell lymphoma. The patient was referred for specialized treatment. At 5 months of the follow-up, the therapy was successful, the patient was stable with no cardiac complaints, no edema, and no new AF episodes.

The case demonstrates the need to strictly follow differential diagnostic algorithms to identify the causes of nonspecific symptoms beyond one medical specialty.

Key words: exudative-constrictive pericarditis, lymphadenopathy, mantle cell lymphoma

For citation: Binyakovskiy RV, Borisovskaya SV, Zakharov OD, Kiselev DG, Lepkov SV, Melekhov AV, Nikitin IG, Salikov AV. Challenges in the diagnostics of mantle cell lymphoma in an elderly comorbid patient. *Almanac of Clinical Medicine*. 2024;52(5):297–306. doi: 10.18786/2072-0505-2024-52-025.

Received 1 August 2024; revised 2 September 2024; accepted 1 October 2024; published online 18 October 2024

Rostislav V. Binyakovskiy – MD, Therapist, Therapeutic Department No 1¹; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7371-0754>. E-mail: Binyakovskiy@gmail.com

Svetlana V. Borisovskaya – MD, PhD, Head of the Therapy Department No 1¹; Associate Professor of Internal Disease Department named after Academician G.I. Storozhakov, Faculty of Medicine (Institute of Clinical Medicine)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>. E-mail: svabor@inbox.ru

Oleg D. Zaharov – MD, Hematologist, Head of Hematology Department³. E-mail: mmcc@zdrav.mos.ru

Dmitry G. Kiselev – Head of Cardiology Department No 2¹; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-4009-7251>. E-mail: 5047686@gmail.com

Sergey V. Lepkov – MD, PhD, Associate Professor of Internal Disease Department named after Academician G.I. Storozhakov, Faculty of Medicine (Institute of Clinical Medicine)²; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1182-8836>. E-mail: megafarm@inbox.ru

Alexander V. Melekhov – MD, PhD, Associate Professor, Professor of Internal Disease Department named after Academician G.I. Storozhakov, Faculty of Medicine (Institute of Clinical Medicine)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1637-2402> ✉ Ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russian Federation. E-mail: melekhov.aleksandr@yandex.ru

Igor G. Nikitin – MD, PhD, Professor, Head of Internal Disease Department named after Academician G.I. Storozhakov, Faculty of Medicine (Institute of Clinical Medicine)²; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru

Alexander V. Salikov – MD, PhD, Chief Physician¹, Associate Professor of General Surgery Chair². E-mail: glav-vrach@gkb-buyanova.ru

Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent for the publication of his anonymized personal medical information and photos in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

Authors' contributions

R.V. Binyakovskiy, data collection and management, text writing, text editing; S.V. Borisovskaya, data collection and management, text editing; O.D. Zaharov, data collection and management, text editing; D.G. Kiselev, data collection and management, text editing; S.V. Lepkov, data collection and management; A.V. Melekhov, the paper concept, data collection and management, text writing, text editing; I.G. Nikitin, approval of the final version of the manuscript; A.V. Salikov, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

¹V.M. Buyanov City Clinical Hospital of Moscow Healthcare Department; ul. Bakinskaya 26, Moscow, 115516, Russian Federation

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ul. Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation

³Moscow Multidisciplinary Clinical Center “Communarka”; ul. Sosenskiy stan, 8, Moscow, 108814, Russian Federation

